

**MANIFESTATIONS BUCCALES
DE LA MALADIE DE LETTERER-SIWE**

**Etude clinique et histologique
des lésions siégeant dans la bouche chez un nourrisson
atteint d'Histiocytose X aiguë et disséminée**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Denis, Emile VERGAIN

de

Genève

Thèse No 346

MANIFESTATIONS BUCCALES DE LA MALADIE DE LETTERER-SIWE

Etude clinique et histologique
des lésions siégeant dans la bouche chez un nourrisson
atteint d'Histiocytose X aiguë et disséminée

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine dentaire

par

Denis, Emile VERGAIN

de

Genève

Thèse No 346

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur G. Fiore-Donno, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 septembre 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 346



Je tiens à exprimer ma vive reconnaissance au professeur G. Fiore-Donno et au docteur R. Kuffer, chargé de cours, qui par leurs judicieux conseils m'ont aidé à surmonter les difficultés que j'ai rencontrées dans l'élaboration de ce travail.

A MES CHERS PARENTS

A MES PROCHES

1. INTRODUCTION

L'Histiocytose X est un terme qui fut proposé par Lichtenstein (123) pour comprendre des situations pathologiques caractérisées par des agrégats uniques ou multiples d'histiocytes, dont la prolifération destructrice peut se confiner à un organe en particulier ou d'emblée atteindre l'ensemble de l'organisme. Plusieurs auteurs ont appelé cette maladie réticuloendothéliose étant donné qu'elle atteint spécifiquement le système réticuloendothélial.

La prédominance de certains facteurs ou caractères dans des groupes d'âge différent a conduit à l'idée qu'il existe trois variantes de la même maladie ; cependant, toute classification qui ne tient pas compte du chevauchement de certaines manifestations dans les trois affections nous semble incorrecte.

La maladie de Letterer-Siwe représente la variété aiguë, à début d'allure infectieuse et d'évolution rapidement fatale, marquée par l'envahissement d'organes et de tissus par de grandes cellules histiocytaires. D'habitude l'atteinte de la région crânio-faciale et surtout de la région maxillo-faciale compte parmi les premiers signes du développement de la maladie. Il s'ensuit une généralisation accompagnée par des manifestations cutanées particulières et par une perturbation progressive des fonctions pulmonaire, hépatique et hématopoïétique.

Les observations de la maladie de Letterer-Siwe et notamment de ses manifestations buccales sont apparemment rares dans la littérature.

Le but de ce travail repose sur l'étude clinique et histopathologique de lésions siégeant dans la bouche chez un nourrisson atteint d'Histiocytose X aiguë et disséminée ; patient vu lors d'une consultation dans la division de Stomatologie et de Chirurgie orale.

Nous avons également entrepris une recherche dans la littérature sur les manifestations buccales et les répercussions générales de l'affection, en groupant les idées, parfois contradictoires, retenues actuellement dans ce domaine.

Par mesure de clarté et de compréhension, nous résumons les points et les chapitres principaux traités selon le plan du travail :

Pages

- Introduction	1
- Historique	4
- Observation personnelle	8
- Etude clinique :	21
. Fièvre et altération de l'état général,	
. Localisations osseuses,	
. Localisations pulmonaires,	
. Localisations cutanées,	
. Localisations muqueuses,	
. Localisations hématologiques et hématopoïétiques,	
. Localisations viscérales,	
. Autres localisations ;	
- Radiologie :	33
. Types de radiographies pour la région maxillo-faciale,	
. Développement des lésions osseuses,	
. Types et caractères des lésions osseuses,	
. Caractère des lésions de la région maxillo-faciale et de sa partie alvéolo-dentaire,	
. Complications des atteintes des os,	
. Guérison radiologique des lésions osseuses,	
. Radiographies pulmonaires et complications de l'atteinte pulmonaire ;	
- Examens de laboratoire	42
- Etude anatomopathologique :	44
. Introduction,	
. Microscopie optique : atteinte histologique alvéolo-dentaire,	
. Microscopie électronique : les corpuscules X, les cellules histiocytaires en M.E., l'examen histochimique et histoenzymatique, les cellules de Langerhans et l'Histiocytose X ;	

	<u>Pages</u>
- Pathogénie et étiologie	54
- Diagnostic et diagnostic différentiel :	58
. Critères cliniques,	
. Critères radiologiques,	
. Critères histologiques ;	
- Etude nosologique :	63
. Classification des réticuloses,	
. Unicité de l'Histiocytose X ;	
- Pronostic et thérapeutique :	66
. Traitement général et local ;	
- Résumé et conclusions	71
- Bibliographie	73

2. HISTORIQUE

L' "Histiocytose X" est une appellation donnée par Lichtenstein (123), en 1953, à une affection qui se subdivise en trois syndromes :

- le granulome éosinophile, représentant, dans l'évolution de la maladie, une forme localisée ;
- la maladie de Hand-Schüller-Christian, d'évolution chronique, étant une forme généralisée ;
- la maladie de Letterer-Siwe (à laquelle s'appliquent plusieurs synonymes dont "réticulose aleucémique", "réticulose histiocytaire aiguë maligne", "réticulo-endothéliose non-lipoïdique") signalant une forme aiguë, disséminée et généralisée de l'Histiocytose X.

Les nombreuses ressemblances et parfois les coïncidences des aspects cliniques, radiologiques et histologiques sont telles que toute classification stricte paraît purement artificielle : Wallgren (187), en 1940, Farber (69), en 1941, Jaffe et Lichtenstein (100), en 1944, Lichtenstein (123-124), en 1953 et 1964, et d'autres auteurs ont rapporté plusieurs cas de forme de transition entre les trois modalités pathologiques qui appartiennent, en fait, à une même entité nosologique. Néanmoins, nous allons nous intéresser maintenant plus particulièrement à la maladie de Letterer-Siwe, en gardant en mémoire les relations d'étroit voisinage entre ces trois syndromes.

- En 1924, Letterer (120) décrit chez un nourrisson de 6 mois une "réticulose aleucémique" avec hépatosplénomégalie, lymphadénie, fièvre et prolifération du système réticulo-endothélial. L'auteur note aussi des taches purpuriques.
- Déjà en 1931, Goldzieher et Hornick (85) groupent vingt-deux cas de "réticulose aleucémique" recueillis dans la littérature mondiale.
- C'est en 1933 que Siwe (170) rapporte un nouveau cas et revoit quatre cas connus. Il les rassemble alors en une entité ou syndrome, caractérisé par une hépatosplénomégalie, une adénopathie (d'origine non-infectieuse),

une diathèse hémorragique qui se manifeste par des pétéchies, du purpura et de l'anémie. L'auteur constate que l'étiologie demeure inconnue, que la maladie n'est ni héréditaire, ni familiale et enfin que l'évolution est aiguë, peu fébrile et régulièrement fatale chez le nourrisson et le jeune enfant, à l'exception de très rares rémissions spontanées.

- Dans une revue de la littérature médicale, Abt et Dennenholz (2), en 1936, placent sous une même entité nosologique cette maladie des nourrissons et des jeunes enfants, à laquelle ils appliquent le terme de maladie de "Letterer-Siwe".
- En considérant la maladie de Hand-Schüller-Christian et celle de Letterer-Siwe, Parenti et Flori (146) pressentirent, en 1937, qu'elles n'étaient en réalité que deux variantes d'une même maladie.
- En 1940 Wallgren (187), Glanzmann (84) et en 1949 Hansen (93) concluent de leurs études respectives que les maladies de Hand-Schüller-Christian et de Letterer-Siwe peuvent procurer les mêmes genres de manifestations et présenter de nombreuses formes intermédiaires.
- Les premiers auteurs qui groupèrent les trois conditions pathologiques (maladie de Hand-Schüller-Christian, maladie de Letterer-Siwe et granulome éosinophile) en tant que différentes formes d'une entité pathologique unique, furent Farber (69) en 1941, Green et Farber (88) en 1942.
- L'isolement, en 1953, d'un bacille du groupe Arizona chez un patient présentant des signes cliniques et des symptômes de la maladie de Letterer-Siwe, a incité Fisher (75) à entreprendre une antibiothérapie qui fut couronnée de succès.
- La même année, Bass, Sapin et Hodes (15) proposent un traitement à base de cortisone et décrivent un cas où trois enfants d'une même famille meurent d'une maladie de Letterer-Siwe.
- C'est aussi en 1953 que Lichtenstein (123) propose, comme nous l'avons déjà dit, d'intégrer la maladie de Letterer-Siwe dans le cadre de

l'Histiocytose X avec la maladie de Hand-Schüller-Christian et le granulome éosinophile.

- En 1955, Batson, Shapiro, Christie et Riley (21) étudient quinze nouveaux cas de maladie de Letterer-Siwe et classent les quarante et un cas déjà décrits à cette date.
- Après avoir mis en évidence quatre nouveaux cas de maladie de Letterer-Siwe, Hamil (92) tente, en 1956, de les traiter par la radiothérapie (pour les lésions osseuses), les antibiotiques, la cortisone et l'ACTH.
- Un traitement à la prednisone connaît quelques succès chez des patients soignés par Frommer (79) en 1957.
- Parmi les cas de maladie de Letterer-Siwe congénitale, Ahnquist et Holyoke (4), en 1960, remarquent une atteinte chez un enfant mort à terme.
- En 1965, Georgiewa et ses collaborateurs (81) démontrent en histochimie la présence intracellulaire de cholestérol et d'autres lipides dans les lésions des différents organes d'un patient atteint d'une maladie de Letterer-Siwe.
- En microscopie électronique, Basset et Turiaf (16) en 1965, Basset et Nezelof (17) en 1966, découvrent dans les trois affections (granulome éosinophile, maladie de Letterer-Siwe et maladie de Hand-Schüller-Christian) des formations que l'on peut comparer aux granules des cellules de Langerhans.
- En 1966, Ritter (155) réalise des études, en microscopie électronique, de matériel humain obtenu à partir de patients atteints d'Histiocytose X. Ces recherches montrent la présence d'histiocytes à cytoplasme granuleux et/ou vacuolé.
- Des études semblables à celles de Ritter amènent Markert (130), en 1967, à mettre en évidence de bizarres gouttelettes lipidiques, mais aucune cellule xanthomateuse.
- A partir des années 1966/1970, de nouvelles recherches ont été entreprises dans tous les domaines ouverts par les découvertes d'histoenzymologie,

d'histochimie et de microscopie électronique (139, 141 et 188).

Les manifestations buccales de l'Histiocytose X, en particulier celles de la maladie de Letterer-Siwe ont été décrites dans un certain nombre de travaux (31, 33, 37, 38, 42, 45, 71, 75, 86, 114, 116, 117, 122, 124, 126, 131, 136, 142, 147, 148, 154, 156, 158, 165, 167, 168, 172, 174, 175 et 190).

Il convient de noter que les manifestations buccales, dissociées du contexte pathologique de l'Histiocytose X, n'apportent que peu d'informations. C'est pour cette raison que la majorité des auteurs ont replacé les observations d'atteinte buccale dans un ensemble de signes cliniques déterminés par toutes les lésions organiques, tissulaires et osseuses que l'on peut rencontrer dans l'Histiocytose X.

3. OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agit d'un nourrisson de 6 mois, entré le 8 octobre 1975 à l'Hôpital d'Annemasse dans le Service de Pédiatrie. Il nous est adressé pour une affection cutanéomuqueuse caractérisée par des ulcérations buccales et une éruption cutanée d'allure eczémateuse.

Antécédents personnels

La grossesse n'avait présenté aucune complication et l'accouchement s'est produit à terme (40 semaines) sans incidents au cours du travail, sans cyanose ni ictère. Le poids du nourrisson atteignait 4,070 kg. L'allaitement a été pratiqué au sein puis artificiellement (Nidina).

Le nourrisson a été vacciné contre la variole le 1.7.1975; la coqueluche le 1.8.1975; la poliomyélite, la diphtérie, le 3.8.1975 et le BCG le 17.4.1975 avec un contrôle le 1.8.1975. Aucune maladie contagieuse n'a atteint le jeune enfant qui, en outre, n'a subi aucune intervention chirurgicale.

Antécédents familiaux

Le petit patient M. est né le 6 avril 1975. Son père, né le 19 février 1930 et sa mère, née le 22 juillet 1935, sont en bonne santé ainsi que sa soeur Brigitte, âgée de 16 ans, et ses deux frères Philippe et David, âgés respectivement de 11 ans et 8 ans.

Maladie actuelle

Vers l'âge de 2 mois, apparition d'ulcérations buccales et de lésions cutanées qui sont d'abord traitées par antibiothérapie, sans succès.

Le chirurgien-dentiste adresse alors l'enfant au médecin de famille qui demande l'hospitalisation.

PLANCHE I: MANIFESTATIONS CLINIQUES CUTANÉES



Fig 1
Eruption maculo-papuleuse qui
touche l'abdomen



Fig 2
Atteinte papuleuse du dos rap-
pelant la forme d'un maillot sans
manche

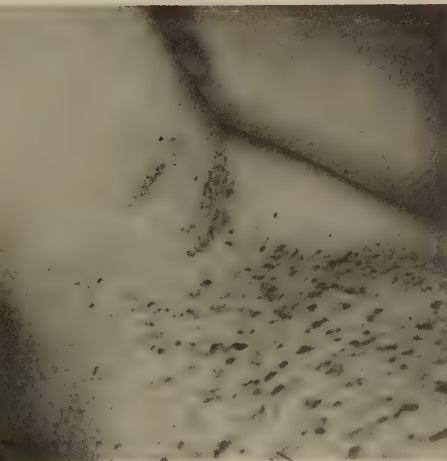


Fig 3
Les aisselles ainsi que les plis de
flexion sont aussi fréquemment
atteints



Fig 4
Lésions rétroauriculaires prenant
habituellement l'aspect d'une
dermite séborrhéique à la jonction
du cuir chevelu

PLANCHE II: MANIFESTATIONS CLINIQUES BUCCALES ET CUTANÉES

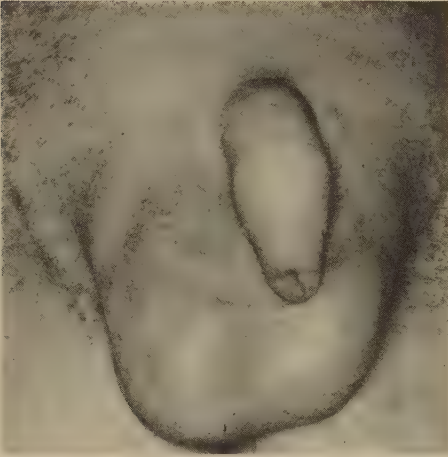


Fig 5
La localisation au niveau des plis de l'aine est franchement marquée dans notre cas (M.M.)

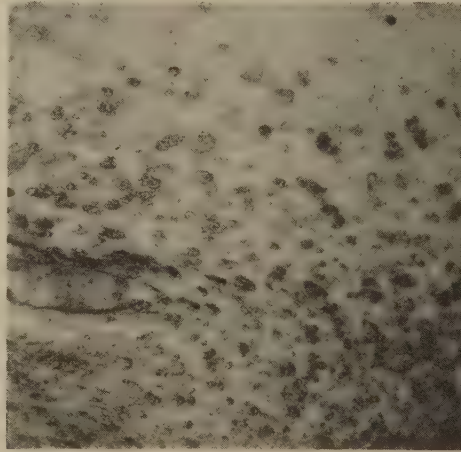


Fig 6
Un détail nous montre le caractère ponctiforme et non-confluent des maculo-papules

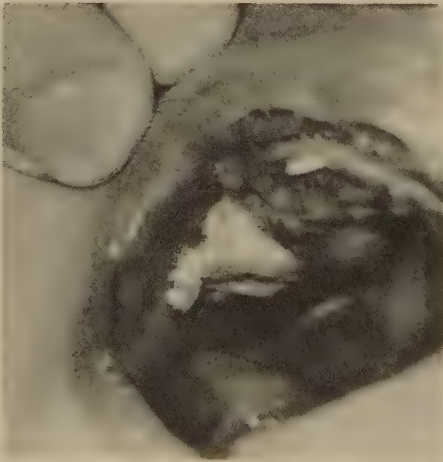


Fig 7
Lésion muqueuse exulcérée recouverte d'un enduit sphacélique gris-blanchâtre au niveau du rebord alvéolaire supérieur droit et dans la région près de la voûte palatine

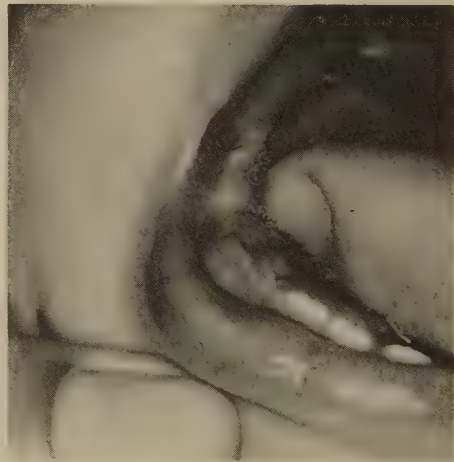


Fig 8
Atteinte gingivale relativement importante produisant une déformation de la lèvre inférieure du côté droit

PLANCHE III: HISTOLOGIE

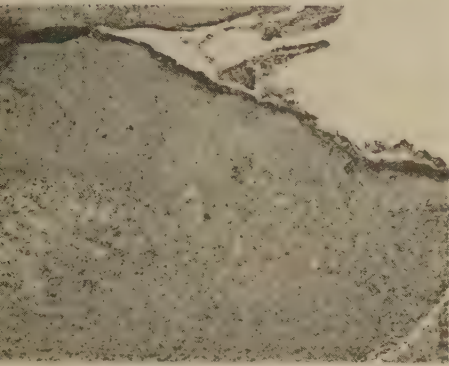


Fig 9 Infiltration de la gencive par des cellules réticuloendothéliales (4x)

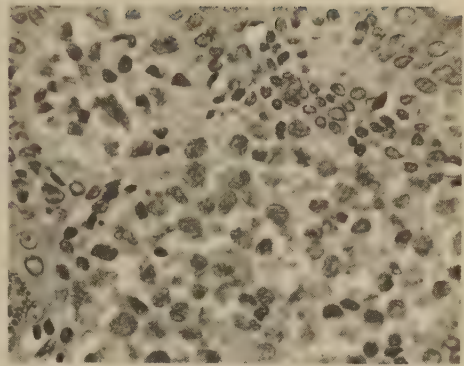


Fig 10 Caractéristiques des cellules réticuloendothéliales (40x)

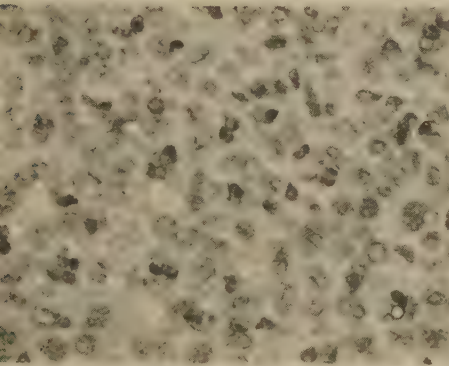


Fig 11 Présence de nombreuses cellules éosinophiles au niveau du prélèvement gingival (40x)

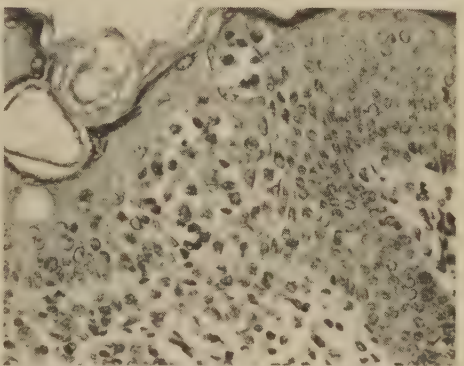


Fig 12 Envahissement de l'épiderme dans le prélèvement cutané (25x)

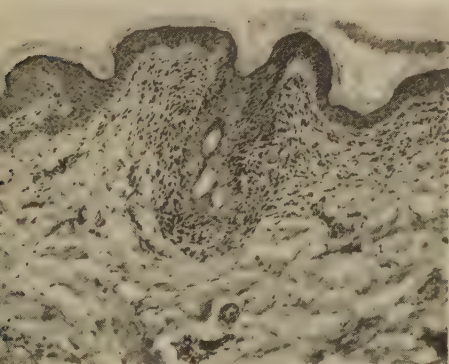


Fig 13 Atteinte folliculaire (10x)

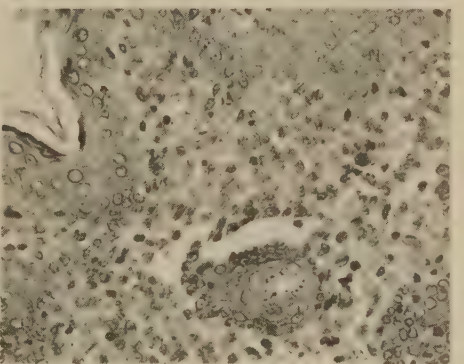


Fig 14 Plusieurs hématies sont extravasées (25x)

L'entrée au Centre Hospitalier d'Annemasse fut décidée le 8 octobre 1975. L'enfant pesait alors 7,770 kg; il mesurait près de 68 cm de long et avait un périmètre crânien de 46 cm.

Un interrogatoire de la mère permit de savoir que l'éruption cutanée et les lésions buccales étaient apparues simultanément, peu de temps après la sortie de la maternité.

Toutefois, l'aggravation des lésions buccales qui empêchaient le jeune enfant d'être nourri à la cuillère et de porter quoi que ce soit à la bouche normalement incita la mère à venir de nouveau consulter le pédiatre. L'éruption cutanée était caractérisée par l'alternance d'améliorations, sans guérison totale, et de rechutes.

Le 10 octobre 1975, on réalisa un prélèvement bactériologique buccal qui mit en évidence la présence d'un staphylocoque pathogène. On élimina cependant la stomatite ulcéronécrotique surtout que l'état général était bon, sans intumescence ganglionnaire.

Le 18 octobre 1975, les éléments cutanés ont pris une allure non seulement érythémateuse et squameuse, mais aussi purpurique sur l'ensemble du tronc, épargnant néanmoins les membres.

La coexistence d'ulcérations gingivales d'allure nécrotique avec "folliculite expulsive" et d'une éruption cutanée à type de pseudo-eczéma séborrhéique à topographie en "maillot de corps" fit d'emblée porter le diagnostic de maladie de Letterer-Siwe par le Professeur G. Fiore-Donno et le Dr R. Küffer qui demandèrent au pédiatre de faire une double biopsie des lésions muqueuses et cutanées.

Le 21 octobre 1975, on effectua sous anesthésie générale, au Centre Hospitalier d'Annemasse, une biopsie d'un petit quartier d'orange de peau au niveau de la partie latérale droite de l'abdomen et une biopsie à la curette de la muqueuse buccale.

Du 24 octobre au 5 décembre 1975, le Service de pédiatrie d'Annemasse décide alors le transfert à la Clinique Médicale Infantile B à Lyon.

Le petit malade, qui à l'entrée est âgé de 6 mois et 20 jours, sera traité du 24 octobre 1975 au 5 décembre 1975.

Ses mensurations à l'entrée étaient : poids 7,30 kg, taille environ 68 cm et surface corporelle 0,35 m².

Examen clinique

À l'examen exo-buccal, on notait une asymétrie oculaire qui semblait être produite par une enophtalmie gauche. L'abdomen avait augmenté de volume à cause d'une hépatosplénomégalie. Sur le plan respiratoire, il n'y avait aucun signe à l'auscultation et l'enfant ne toussait pas.

À l'examen endobuccal, les gencives étaient fortement hémorragiques avec de larges plaques ulcérées (fig. 7-8, planche II), recouvertes d'un enduit sphacélique gris-blanchâtre. Cette atteinte gingivale fait penser à une "folliculite expulsive". Pas de lésions au niveau de la muqueuse jugale et linguale; pas d'adénopathies sous-mandibulaires.

Les lésions dermatologiques non-prurigineuses sous forme d'éruption papuleuse touchaient l'abdomen (fig. 1, planche I), le dos (fig. 2, planche I), les plis de flexion (fig. 3, planche I), la région rétro-auriculaire (fig. 4, planche I) et les plis de l'aîne (fig. 5, planche II), respectant les membres (topographie en "maillot de corps"). Il s'agissait de placards de petites papules non confluentes (fig. 6, planche II), de couleur chamois, mêlées d'éléments purpuriques.

Voici l'examen anatomopathologique effectué à l'Institut de pathologie de l'Université de Genève :

Macroscopie :

- a) Muqueuse buccale : une petite pastille de tissu mou beige mesurant 0,4 cm de diamètre.
- b) Biopsie cutanée : une petite lame de tissu mou de couleur beige pâle mesurant 0,5 × 0,3 × 0,1 cm.

Histologie :

- L'infiltration gingivale est constituée de grosses cellules assez espacées à noyaux irréguliers, souvent cérébriformes à substance nucléaire claire, à nucléole de petite taille bien visible (fig. 9-10, planche III). Entre ces cellules, il y a une quantité importante de polynucléaires éosinophiles (fig. 11, planche III).
- L'infiltration cutanée comprend des cellules de même aspect, ainsi qu'un certain nombre d'éléments à noyaux périphériques, à cytoplasme abondant, éosinophile (fig. 12, planche III) et des hématies extravasées (fig. 14, planche III). Cet infiltrat prend par places une topographie péripilaire (fig. 13, planche III). Ailleurs, il forme des anses compactes sous l'épiderme qu'il envahit en certains endroits en formant des thèques intra-épidermiques (fig. 10, planche III).

Diagnostic :

Présence d'une infiltration de la muqueuse buccale et de la peau par des éléments histiocytaires atypiques compatibles avec une maladie de Letterer-Siwe.

Examens complémentaires

- Le bilan phospho-calcique sanguin est normal.
- L'hémogramme est tout à fait normal ne montrant aucune forme anormale à la formule (voir tableau p. 16-17).
- Il en est de même du myélogramme, qui ne présente aucune infiltration par des cellules histiocytaires (voir tableau p. 16-17).
- La radiographie du crâne montre une lacune pariétale gauche. Il semble également exister une petite image lacunaire au niveau de l'extrémité supérieure du cubitus gauche. La radiographie thoracique montre une discrète image réticulo-miliaire alors qu'il n'y avait aucun signe clinique pulmonaire.

Finalement, les incidences radiographiques pour la région maxillo-faciale mettent en évidence la présence de petites images lacunaires au niveau du maxillaire inférieur.

Thérapeutique

Il a été décidé d'utiliser la corticothérapie et la vincristine. La dose de début de cortisone a été fixée le 31 octobre 1975 à 3 mg par kg par jour ; puis elle est passée le 6 novembre 1975 à 2 mg par kg ; à partir du 27 novembre 1975, on poursuit alors un traitement discontinu de 2 mg par kg un jour sur deux. De plus, l'enfant reçoit 1 mg/m^2 d'Oncovin le 4 novembre 1975, puis 2 mg/m^2 le 12 novembre 1975. A la suite de cette injection sont apparues, d'une part, une diarrhée sanglante et, d'autre part, une agranulocytose ; l'ensemble a conduit à reporter la troisième injection qui eut lieu seulement le 27 novembre 1975. Cette injection fut bien tolérée et une quatrième put être réalisée, mais seulement à la dose de $1,5 \text{ mg/m}^2$, soit 0,5 mg à la veille du départ de l'enfant de la Clinique Médicale Infantile de Lyon le 5 décembre 1975.

Pour la suite du traitement, on continua la corticothérapie aux mêmes doses, 15 mg de Cortancyl un jour sur deux, et on poursuit sous couvert d'une surveillance hématologique régulière (2 fois par semaine) les injections d'Oncovin ($0,5 \text{ mg/sem.}$, soit $1,5 \text{ mg/m}^2$).

La cinquième injection eut lieu le 11 décembre 1975 et la suivante le 18 décembre 1975.

Après les injections d'Oncovin et les cinq semaines de corticothérapie, on remarque la disparition de l'hépatosplénomégalie et des ulcérations gingivales, ainsi qu'une nette régression de l'éruption cutanée.

Le 5 décembre 1975, réadmission du patient au Centre Hospitalier d'Annamasse où l'on continue le traitement instauré à la Clinique Médicale Infantile B à Lyon jusqu'au 5 décembre 1975 :

- 1) Corticostéroïdes : Cortancyl 3 mg/kg, 2 mg/kg et maintenant 1 mg/kg, soit 15 mg un jour/deux.
- 2) Oncovin : 0,5 mg en I.V. directe une fois par semaine.

Nette amélioration des lésions buccales, mais maintien d'une petite ulcération au niveau de la molaire supérieure droite et persistance des lésions cutanées.

L'enfant sort et la poursuite du traitement se fait à domicile.

Le 30 décembre 1975, l'enfant est à nouveau envoyé à l'Hôpital Edouard Herriot où l'on enregistre une rechute cutanée, et radiologiquement une nette aggravation des lésions pulmonaires.

La cortisone est administrée à raison de 2mg par kilo et par jour, adjointe avec le Purinéthol à la dose d'un demi-comprimé par jour et d'un quart de comprimé le lendemain; enfin l'Oncovin a été remplacé par le Velbé. Ce traitement est à peu près bien supporté en dehors d'un épisode de leucopénie relative à la fin du mois de janvier 1976, sans pour autant entraîner une nette amélioration de l'état hématologique.

Par ce fait, à partir du début février, on substitue le méthotrexate au purinéthol à la dose de 5 mg par voie intramusculaire une fois par semaine.

Initialement, cette modification thérapeutique ne paraît pas plus heureuse que les essais précédents, toutefois on remarque une diminution progressive des lésions cutanées et une amélioration des lésions pulmonaires sur la radiographie du thorax.

Malheureusement, ce traitement entraîna finalement une leucopénie très importante qui se transforma bientôt en une agranulocytose. L'enfant présenta alors un accident septique (dû à *Escherichia Coli*) dont il décéda le 19 mars 1976.

Il s'agissait donc d'un cas de maladie de Letterer-Siwe particulièrement rebelle à la thérapeutique qui a entraîné le décès de l'enfant en cinq mois.

•

RESUME DU CAS

Plusieurs praticiens remarquèrent la présence chez le jeune enfant, à l'âge de deux mois, de lésions buccales. Il s'agissait d'ulcérations gingivales nécrotiques grisâtres sur un fond muqueux érythémateux et d'une éruption dentaire précoce, avec extrusion et mobilité des molaires temporaires dont la présence anormale sur les arcades dentaires à cet âge fit parler de " folliculite explosive " .

Il n'existait pas d'adénopathie. Simultanément à l'apparition des lésions buccales, de petites lésions cutanées, érythémateuses, finement squameuses, se formèrent au niveau du tronc (abdomen en particulier) qui firent parler de dermite séborrhéique banale.

Néanmoins l'état général était florissant, avec une prise de poids satisfaisante au début. Le diagnostic a été facilité par la transformation des lésions cutanées qui ont pris une allure infiltrée, purpurique ; c'est alors que l'on put diagnostiquer la maladie de Letterer-Siwe.

Une longue suite d'améliorations et de rechutes, après l'instauration

d'un traitement corticothérapique et d'antimitotiques, se termina par le décès du jeune malade qui présenta une agranulocytose et une septicémie.

Variation et évolution de l'hémogramme (myélogramme) avant
(du 9.10.1975 - 23.10.1975) et après (du 6.12.1975 - 8.12.1975)
l'instauration du traitement corticostéroïdes - antimétaboliques

Température comprise entre 37° et 38,5°

<u>Le 9.10.1975</u>	GR	3 670 000	PN	35
	GB	6 800	B	0
	HB	11 gr/50 = 72%	E	0
	Hte	30%	L	60
	Plaquettes	332 000	M	5
	CCHM	39	(N	32 à 38)
	CHM	31	(N	27 à 32)
	VGM	82	(N	86 à 96)
	Groupe sanguin	A ₁	VS	1) 27 mm
	F Rhésus =	Positif	"	2) 64 mm

<u>Le 14.10.1975</u>	<u>Urines :</u>		
	Albumines	0	Hématies/mm ³ = 2
	Glucose	0	Leucocytes/mm ³ = 16
	Acétone	0	

<u>Le 21.10.1975</u>	<u>Moelle Riche</u>			
	Myéloblastes :		Lignée rouge	
	- Promyélocytes	1	- Erythroblastes	9
	Myélocytes :		Lymphocytes	3,5
	- Neutrophiles	41		
	- Eosinophiles	3		
	Métamyélocytes :		Conclusion :	
	- Neutrophiles	32	<u>Moelle très granuleuse</u>	
	- Eosinophiles	3,5		
	Polynucléaires :			
	- Neutrophiles	6		
	- Eosinophiles	1		

<u>Le 23.10.1975</u>	GR	3 760 000	PN	34
	GB	5 000	B	0
	HB	10,9 gr	E	4
	Hte	35 %	L	60
	CCHM	30,5	M	2
	CHM	28,5	VS	1) 25 mm
	VGM	93,-	"	2) 56 mm

<u>Le 6.12.1975</u>	GR	4 460 000	PN	43
	GB	6 000	B	0
	HB	10,8 gr	E	0
	Hte	31 %	L	54
	Plaquettes	348 000	M	3
	CCHM	33		
	CHM	24		
	VGM	70		

<u>Le 8.12.1975</u>	GR	4 510 000	PN	54
	GB	7 000	B	0
	HB	10,6 gr	E	2
	Hte	33 %	L	42
	Plaquettes	162 000	M	2
	CCHM	32,-		
	CHM	23,5		
	VGM	73,-		

3.1. ETUDE CLINIQUE

La maladie de Letterer-Siwe apparaît surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants entre 2 à 7 mois sans atteinte préférentielle pour un sexe (8).

Les tableaux suivants permettront de replacer cette maladie dans le contexte de l'Histiocytose X et d'énumérer les différents signes cliniques importants qui forment le tableau clinique plus ou moins caractéristique de cette maladie (21, 63).

HISTIOCYTOSE X		
Formes intermédiaires		
Localisée	Chronique	Disséminée
Granulome éosinophile	Maladie Hand-Schüller-Christian	Aiguë
Histiocytome		Maladie de Letterer-Siwe
	Histiocytome malin	
Eosinophiles	Cellules spumeuses	Histiocytes
Lésions osseuses isolées	Lésions osseuses (lacunes)	Rash
	Exophtalmie	Hémorragie
	Diabète insipide	Anémie
		Hépatosplénomégalie

Tableau II - Etude de quinze cas de Letterer-Siwe

1) Fièvre (3 semaines à 8 mois)	15
2) Anémie	15
3) Hépatosplénomégalie	14
4) Rash maculopapuleux	10
5) Broncho pneumonie	10
6) Adénopathie	10
7) Otite moyenne	8
8) Lésions cutanées hémorragiques	8
9) Lésions osseuses	5

Race : 15 blancs américains

Sexe : 6 garçons et 9 filles

Tableau III - Signes cliniques chez les patients atteints de la maladie de

Letterer-Siwe (96 cas)Statuts après le début de la maladie

S i g n e s	Morts avant le 24e mois (69 patients)		Vivants après le 24e mois (18 pat.)		Nombre de vivants avant le 24e mois et non suivis par la suite (9 pat.)
	Nombre	%	Nombre	%	
1) Rash cutané	53	76,8	15	83,3	9
2) Hépatosplénomégalie ↗ hépato ↘ spléno	60	86,9	14	77,7	7
	54	78,3	13	72,2	4
3) Lymphadénopathie	51	73,9	12	66,6	5
4) Lésions osseuses (prédilection pour les os plats)	33	47,8	11	61,1	4
5) Infiltration pulmonaire	47	68,1	8	44,4	3
6) Anémie	48	69,6	14	77,7	5
7) Thrombocytopénie	33	47,8	4	22,2	1
S e x e					
Sexe indiqué chez 88 patients seulement :					
- Masculin	34		14		2
- Féminin	28		4		6
- Non indiqué	7		0		1
Age de l'apparition					
0 - 6 mois	39		13		5
7 - 12 mois	19		1		1
13 - 24 mois	10		2		3
25 - 36 mois	1		2		0

Nous allons reprendre les signes cliniques un à un en les expliquant :

- 1) L'affection débute brusquement par de la fièvre et par l'altération rapide de l'état du malade avec anorexie et amaigrissement.
- 2) Localisations osseuses évocatrices ; manquent parfois lorsque la maladie est spécialement agressive.

- Topographie :

- a) Lésions crâniennes (os plats de la voûte crânienne/temporal, pariétal, etc. et os de la base du crâne).

On constate la présence de douleurs et de tuméfactions localisées. De plus, si le processus pathologique intéresse les os de la base du crâne, il peut se compliquer d'une paralysie du facial, de convulsions, d'un syndrome cérébelleux, une symptomatologie intracrânienne par atteinte de la dure-mère et envahissement de l'espace épidural. L'affection peut également toucher l'hypophyse (tige et tuber cinereum) et l'hypothalamus et conduire au diabète insipide et à un retard de croissance. Certaines paraplégies pourront être causées par l'envahissement des vertèbres.

L'atteinte de l'oreille moyenne et interne et du conduit auditif externe produit une otite moyenne, réfractaire à toute thérapeutique anti-infectieuse, une mastoïdite, une labyrinthite avec destruction de la huitième paire des nerfs crâniens, une sinusite, une amygdalite, prémices d'angines sévères. L'exophtalmie, fréquente dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, est produite par l'atteinte de l'orbite.

- b) Lésions maxillo-dentaires : elles sont localisées dans les deux maxillaires sous forme de lacunes à bords nets. On remarque en outre une parodontite complexe responsable de la mobilité puis de la perte des dents. L'envahissement pulpaire coronaire et radiculaire par des éléments histiocytaires à partir des tissus périapicaux est rare, mais a cependant été décrit (45, 126).

L'atteinte des maxillaires peut être suivie de douleurs, de déformations faciales, de gonflements et d'hypoesthésie ou d'anesthésie dans le territoire des nerfs dentaires.

- c) Autres lésions squelettiques : les os plats sont touchés de façon élective (cf. côtes, os crâniens, etc.), toutefois l'atteinte des os longs, du pelvis, des clavicules, du rachis, est assez fréquente.

Remarques : Ce type de lésions touchant l'ossature se présentent comme des lacunes à bords nets parfois cernés d'un fin liséré d'ostéosclérose, telles des géodes qui ont tendance à souffler l'os et à être comblées par des masses granulomateuses, moulées, sensibles à la palpation. La formation de ce processus osseux pathologique est plus fréquente chez les patients qui survivent au-delà du 24ème mois et dont la maladie de Letterer-Siwe tend vers la chronicité pour se transformer en maladie de Hand-Schüller-Christian.

3) Localisations pulmonaires

L'envahissement pulmonaire, signe de gravité de la maladie, peut être mis en évidence par toute une série de symptômes non pathognomoniques de cette atteinte des voies aériennes, spécialement : toux, respiration courte, enrrouement, cyanose, dyspnée (accompagnée d'une fièvre peu élevée, de perte pondérale, de fatigue), parfois hémoptysie avec des lésions bronchiques et oedème aigu du poumon.

4) Localisations cutanées

Elles interviennent soit dès le début de la maladie, parfois sous forme d'un rash cutané, soit en cours d'évolution. Ce sont des lésions très polymorphes comportant :

- a) des nodules, granulomateux, isolés, de taille et de consistance variables, groupés sous les aisselles, dans les plis rétroauriculaires et génitaux, disséminés sur tout le corps à l'exception des membres.
- b) des papules, de teinte rouge foncé ou orangé, jaune chamois, jaunâtres à la vitropression, recouvertes d'une croûte brunâtre plus ou moins épaisse, fréquemment purpuriques, ponctiformes et presque

confluentes (fig. 6, planche II), rappelant une fois groupées sur le cou et le tronc un maillot sans manches (59, 60) (fig. 1-2, planche I).

- c) des taches purpuriques, des pétéchies, des ecchymoses, signes de gravité de la maladie, généralement associées à la formation d'hémorragies cutanées plus ou moins étendues consécutives à une diminution du taux des plaquettes sanguines (thrombocytopénie).
- d) des maculopapules, plus ou moins confluentes, rosées, cuivrées, ocre ou brunes, parfois de couleur chamois ou rouge violacé.
- e) des ulcérations nécrotiques, peu fréquentes au niveau cutané, sont observées habituellement sur les muqueuses buccale, génitale et anale.
- f) des exanthèmes roséoliques ou morbilliformes (59).
- g) des lésions infiltrées tumorales ou véritables tumeurs pouvant s'ulcérer secondairement.

Remarques :

- a) Le caractère périorificiel des lésions cutanées est particulièrement net : paupières, périnée et bouche. De plus, les lésions papulo-tuberculeuses donnent lieu ultérieurement à des placards infiltrants irréguliers parfois pigmentés, végétants et ulcéro-végétants et peuvent évoluer sans signes infectieux (58).
- b) Les manifestations cutanées sur le cuir chevelu donnent l'impression d'un eczéma séborrhéique ("Casque séborrhéique", 59) avec des lésions papuleuses, vésiculaires, pustuleuses, croûteuses grasses et

légèrement érosives. Cette atteinte séborrhéique du cuir chevelu s'accompagne de lésions identiques sur les régions présternale et méso-dorsale (59).

- c) Les éléments éruptifs passent par plusieurs stades successifs : papules, ulcérations, parfois nécrose, hémorragies, formation de croûte, cicatrisation (59, 188).

5) Localisation au niveau de la cavité buccale

Le tableau suivant indique les localisations des lésions aux tissus durs et mous de la région maxillo-faciale pour 22 cas rapportés par Sedano et coll. (165)

	Nombre de cas	Pourcentages
- 1. Lésions buccales localisées aux tissus mous	4	18 %
- 2. Lésions buccales avec atteinte des maxillaires et des tissus mous	13	59 %
- 3. Lésions représentant les signes initiaux de la maladie chez certains patients	6	27 %
- 4. Aucune atteinte buccale	5	23 %

Vu l'importance de la détection de ces atteintes dans la cavité buccale, nous allons donner une description des diverses formes sous lesquelles les lésions buccales peuvent apparaître :

- a) Les ulcérations orales ont un siège fréquemment gingival, une habituelle multiplicité, une évolution lente, une relative indolence, un aspect atone. Il faut distinguer entre le *granulome éosinophile* et la maladie de Hand-Schüller-Christian de l'adulte qui donnent un tableau de pseudoparodontite avec mise à nu des racines des dents ébranlées et par la suite perdues, et la maladie

de Letterer-Siwe de l'enfant qui procure un aspect de "gingivite fongueuse" (86) avec pseudo-éruption précoce (molaires temporaires dans la bouche d'un enfant de six mois, molaires permanentes chez un enfant de trois ans) puis "d'expulsion spontanée" des germes dentaires. Ces ulcérations, recouvertes progressivement d'un enduit sphacélique gris-jaunâtre, possèdent des contours irréguliers, un fond propre de couleur rose-jaunâtre, des bords relativement nets, surélevés, parfois épaissis, mais jamais indurés. Elles creusent en profondeur, en suivant une évolution torpide.

b) Les pétéchiies éparses, disséminées, le purpura et les gingivorragies franches s'associent à un syndrome hémorragique dû à une thrombocytopénie plus ou moins marquée; elles se localisent principalement au niveau de la muqueuse alvéolaire, dans le plancher buccal, dans les joues, sur les lèvres et dans le palais mou.

c) Les lésions parodontales de l'Histiocytose X atteignent surtout les régions des molaires et des prémolaires; on remarque des décollements de la muqueuse gingivale avec formation de poches parodontales, des grosses pertes de substance, des suppurations au niveau des culs-de-sac parodontaux et une hyperplasie gingivale d'aspect framboisé et érythémateux.

Cette atteinte parodontale produit des mutilations généralisées ou en foyers qu'il faut distinguer d'une stomatite ulcéreuse grave, d'un scorbut, d'un lupus mutilant, d'une parodontite diabétique ou d'une manifestation maxillo-faciale de l'acro-dynie (folliculite expulsive) (58).

On peut distinguer, dans l'histiocytose X (147), plusieurs aspects cliniques de gingivites, à savoir : hémorragique, purulente, ulcéreuse, oedémateuse, nécrotique, granulomateuse, rétractile avec exposition des collets, expulsive, hypertrophique, atrophique et exsudative. Chacune de ces gingivites correspond à un stade d'évolution du processus pathologique.

Lors de l'existence de lésions parodontales de l'histiocytose X avec exfoliation de plusieurs dents postérieures par ébranlement et perte progressive d'os alvéolaire, on remarque assez souvent une surcharge sur les dents antéro-inférieures.

Les modifications pathologiques observées au niveau des muqueuses, à savoir le décollement de la gencive des structures sous-jacentes, sont causées pour la plupart des auteurs, par des facteurs systémiques, les facteurs locaux ne représentant qu'un élément contribuant ou favorisant. C'est ainsi que tout traitement parodontal sera purement palliatif.

- d) Les lésions dentaires (surtout dans la maladie de Hand Schüller-Christian et dans le granulome éosinophile) (64, 147).

Les atteintes pulpaires concernent principalement les dents temporaires dont l'apex des racines, largement ouvert, laisse pénétrer les éléments du granulome histiocyttaire. On constate au microscope des microhémorragies diffuses, où se trouvent mêlées de nombreuses cellules géantes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et plasmocytes. Une fibrose progressive ainsi que plusieurs foyers de nécrose localisés puis généralisés découlent de l'évolution de cette atteinte pulpaire.

Les atteintes de l'os alvéolaire interradiculaire provoquent une destruction progressive des bifurcations ou des trifurcations des dents temporaires et des dents permanentes, dans la région des molaires, à partir des surfaces latérales des racines.

Les atteintes radiculaires peuvent se concrétiser en une lente rhizalise lacunaire du cément et de la dentine radiculaire qui aboutit souvent à l'expulsion de la dent atteinte. Parfois la guérison qui s'accompagne d'une réaction fibreuse produit des images radiographiques de tissu osseux recalcifié et de néocément (ostéocément) comblant les lacunes radiculaires.

Quant à l'atteinte des autres muqueuses, on note parfois l'apparition de lésions vulvaires avec apparition de prurit associées à une miction douloureuse et à de fréquents saignements vaginaux (55, 123, 124).

Chez l'individu de sexe masculin, une atteinte du scrotum (24) est occasionnellement observée.

6) Localisations hématologiques et hématopoïétiques

Dans les formes chronique, aiguë et subaiguë de la maladie, sauf dans le granulome éosinophile, l'envahissement des organes hématopoïétiques, principalement la rate, le foie, les ganglions lymphatiques superficiels et profonds, accompagne dans chaque cas l'aggravation de l'état de santé du patient (fatigue, perte de poids, sudations nocturnes) (59, 138, 139, 142).

- On remarque une hémopathie aleucémique (138), c'est-à-dire ne s'accompagnant pas de passage de cellules "monocytoïdes" dans le sang. En effet, malgré la présence éventuelle d'histiocytes d'aspect pathologique dans la moelle osseuse, leur passage dans la circulation sanguine n'a jamais été observé (106, 138). Ainsi, l'hémogramme et le myélogramme sont habituellement normaux dans l'histiocytose X. L'anémie ne se voit que dans la maladie de Letterer-Siwe où les cellules "monocytoïdes" envahissent la moelle osseuse et perturbent l'hématopoïèse. De plus, on peut se demander si certaines anémies sont dues au traitement chimiothérapique ou radiothérapique.

- La thrombocytopénie, fréquente chez les malades qui meurent la première année après le début de la maladie (63) explique le purpura, les pétéchies et les hémorragies observés dans l'évolution de la maladie.

- La leucopénie (moins de 3000 globules blancs par millimètre cube), rarement la pancytopénie (55), pourraient dans certains cas expliquer d'éventuelles surinfections et une vitesse de sédimentation souvent à la limite supérieure de la normale ou franchement trop élevée. L'évolution fébrile aiguë fatale, en quelques semaines ou en quelques mois, est certainement aussi consécutive à la diminution du nombre des globules blancs.

- L'éosinophilie, rare et toujours discrète, se rencontre principalement dans les formes chronique et subaiguë de l'histiocytose X.

7) Localisations viscérales

Nous allons commencer ce paragraphe en citant et en transcrivant un tableau qui nous indique les relations entre les atteintes viscérales

et la mortalité chez soixante-neuf malades de Letterer-Siwe (108). L'existence d'atteintes viscérales, surtout si elles sont multiples, est un facteur de mauvais pronostic qui incitera à entreprendre un traitement lourd malgré ses effets secondaires, alors que dans une forme cutanée pure, on instaurera une thérapeutique moins agressive.

Organes	Patients atteints		Patients indemnes	
	Total	Décédés	Total	Décédés
1) Squelette	57	17	12	8
2) Peau	42	24	27	1
3) Poumon	35	20	34	5
4) Foie	30	22	39	3
5) Rate	30	22	39	3
6) Anémie et/ou globules blancs anormaux	20	16	47	8
7) Hypophyse	20	5	49	20
8) Thrombopénie et/ou lésions hémorragiques	16	15	53	10

D'après Abt et Dennenholz (2), les organes les plus fréquemment touchés sont la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, les os, les poumons, la peau, le cerveau (55), le thymus et les follicules lymphatiques de l'intestin ainsi que tout le système gastro intestinal (165).

L'hépatosplénomégalie et les adénopathies sont accompagnées presque dans chaque cas observé de zones d'hémorragie et de nécrose dans l'organe atteint. Chez un patient dont les symptômes cliniques et l'évolution de la maladie ont été rapportés par les auteurs susmentionnés, on a initialement observé une tuméfaction du côté gauche de la tête. Ce dernier signe a été suivi d'une atteinte de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques, d'une augmentation de la température, de pétéchies. Le patient s'est progressivement affaibli et mourut quinze jours après le début de la maladie.

L'autopsie a révélé une infiltration de la peau, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse et des poumons par de grandes cellules histiocytaires. En outre, la surface du péricarde était parsemée de pétéchies.

Il est nécessaire d'insister sur le fait que le coeur (sauf le péricarde), les reins, le pancréas et les glandes surrénaliennes ne sont en général pas touchés par l'invasion cellulaire comme dans cette observation de Abt et Dennenholz (2).

Finalement, on peut constater que l'atteinte hépatique peut dominer en l'absence de localisation cutanée; nous rencontrons parfois des atteintes du foie associées à un ictère et des troubles métaboliques importants. La forme abdominale (87) associe "l'hépatosplénomégalie, météorisme abdominal, circulation collatérale, oedème des membres inférieurs, ascite, à la phase terminale de la maladie".

8) Autres lésions (147)

Parmi les autres localisations diverses, nous pouvons citer :

- 1) des lésions parotidiennes caractérisées par une tuméfaction de la consistance d'une éponge, ne s'accompagnant ni de phénomènes inflammatoires ni de douleurs.
- 2) des lésions de l'articulation temporo-mandibulaire accompagnées de tous les troubles fonctionnels de l'appareil stomato-gnathique qu'une telle atteinte comporte.
- 3) des lésions malaires et jugales.
- 4) des tuméfactions et ulcérations palatines.
- 5) une lésion linguale.
- 6) une atteinte du nerf dentaire inférieur avec signe de Vincent.

3.2. RADIOLOGIE

Fréquence =====

Chez les malades atteints d'Histiocytose X, nous devons relever l'importance d'un examen radiographique systématique qui est, en fait, rarement pratiqué (87, 126). C'est pourquoi la fréquence des lésions osseuses est diversement appréciée :

- Atteinte des os du massif facial
 quelle qu'en soit la forme d'Histiocytose X : 30 % des cas (147)
- Lésion de la mastoïde et de la
 pyramide pétreuse avec dans
 75 % des cas : otite moyenne
 généralement unilatérale, parfois
 bilatérale : 50 % des cas (8)
- Localisation osseuse unique : 75 % des cas (58)
 (surtout granulome éosinophile) 2/3 des cas (82)

L'estimation de l'ordre de fréquences des localisations osseuses de l'histiocytose X en général et du granulome éosinophile en particulier diffère selon les auteurs.

Par exemple, Dechaume et coll. (58) ont décrit les lésions par ordre décroissant de fréquence, comme suit : atteinte des plats du crâne surtout; puis ceux des maxillaires, du bassin, des vertèbres, des côtes, des os longs (épiphyse, métaphyse, diaphyse); le carpe, le métacarpe, le tarse, le métatarse sont d'habitude respectés.

Cependant, Doms (64) nous indique qu'aucun os n'est à l'abri d'une atteinte qui pourrait tout aussi bien concerner les petits os de la main. Cet auteur corrobore néanmoins les observations de Dechaume et collaborateurs (58) sur la localisation plus fréquente au niveau des os plats par rapport à celle des os longs.

Pour Gepts et Vertruyen (82), l'ordre de fréquence s'établit comme suit : atteinte des os du crâne, des côtes, du bassin, des fémurs, du maxillaire inférieur. Chaque os peut être touché, même ceux des extrémités.

Nous pouvons donc conclure de cet exposé succinct sur la fréquence de la localisation osseuse de la maladie que l'atteinte privilégiée des os plats crâniens ne doit en aucun cas nous faire oublier que n'importe quelle pièce du squelette est toujours susceptible de présenter une image radiologique pathologique.

A l'heure actuelle, la radiographie de choix pour la région maxillo-faciale reste l'orthopantomogramme. Il peut être complété par un maxillaire défilé et par des radiographies intrabuccales apicales susceptibles de nous donner les rapports entre l'atteinte osseuse et le complexe alvéolo-dentaire.

Afin de faciliter la localisation osseuse de la lésion dans l'épaisseur des maxillaires, la réalisation d'une radiographie intrabuccale occlusale semble tout à fait appropriée.

Finalement, l'ensemble des radiographies (nez - menton - plaque, profil, face, incidence de Worms, de Schüller tomographies, etc.) habituellement effectuées pour mettre en évidence une atteinte à la limite de la région maxillo-faciale et de la partie supérieure de la calotte crânienne, doivent être prises avant tout, comme nous le verrons plus tard, dans un but diagnostique. En effet, l'extension fréquente de la maladie aux os de membrane du crâne nous impose d'estimer l'état évolutif du processus pathologique.

Types et caractères des lésions osseuses

=====

Dans les trois formes principales d'histiocytose X, on peut mettre en évidence des lacunes osseuses, de dimensions variables, taillées à l'emporte-pièce, souvent semi-circulaires en coup d'ongle dans les images des lésions alvéolaires (58). Ces formations présentent la même radiotransparence que le kyste des maxillaires et concernent les os plats et longs. Elles sont limitées par une zone de sclérose ou de lyse, accompagnées parfois d'une prolifération périostée. Les lésions anciennes ou celles qui ont subi une radiothérapie évoluent en prenant un aspect d'os pagétoïde.

Les différents stades d'évolution de l'atteinte osseuse (4) :

- 1) Phase de remplacement
- 2) Phase de disparition ou "vanishing"
- 3) Phase régénérative

nous permettent de réaliser que nous sommes en présence de divers types radiologiques de lésions selon leur phase de développement. En général, le début de l'atteinte se situe dans la région médullaire; on constate alors un amincissement progressif des corticales osseuses de l'intérieur vers l'extérieur qui conduit à une réaction périostée plus ou moins marquée (64). Toutefois, Dechaume et Degos (58, 59), ne relèvent aucune réaction périostée.

Au niveau des os longs, les lésions touchent surtout les épiphyses, rarement les diaphyses (8). L'os cortical n'est pas détruit mais "soufflé" (59) par une géode sous-jacente, contrairement au cas des tumeurs malignes où la corticale osseuse est fréquemment détruite. S'il existe un liséré périostique, il s'agit en réalité d'une couche d'os sous-périostée qui va se densifier et contribuer à l'hypertrophie corticale. Les caractères de ces lésions peuvent être décrits comme suit (74) :

1. Aspect fusiforme des lésions
2. Lacune centrale
3. Hypertrophie corticale de néoformation
4. Contours arciformes, courbes, arrondis des lésions
5. Limites régulières, souvent festonnées

Au niveau des os de la calotte crânienne, dans de nombreux cas on remarque la confluence des lésions qui réalisent fréquemment des images radiographiques complexes avec des raréfactions extensives à pourtour géographique "Geographic map skulls" (31, 55, 64).

Parfois, les deux tables de la diploë, l'externe avant tout (8), peuvent être atteintes. Un tel envahissement du crâne peut donc permettre une invasion du cerveau, de la dure-mère et de l'espace épidural (55).

Caractères des lésions de la région maxillo-faciale et de sa partie
 =====
 alvéolo-dentaire
 =====

« Sur l'ensemble des radiographies prises pour mettre en évidence ces régions, on peut noter (31,147) que les lésions :

- 1) atteignent plutôt la mandibule que le maxillaire, toujours d'abord les zones molaires et prémolaires ;
- 2) ont tendance à apparaître dans la bifurcation ou la trifurcation des racines des molaires de lait et dans la région de la papille dentaire des dents permanentes où les racines ne sont pas totalement formées ;
- 3) peuvent détruire les bourgeons dentaires, éroder et résorber les racines des dents formées ;
- 4) peuvent toucher tout l'os alvéolaire et causer l'ébranlement et la chute des dents ; la dent a l'air de flotter dans l'espace ("Floating teeth") (65) ;
- 5) atteignent rarement l'os basal.

Il est important d'insister sur le fait que l'os alvéolaire antérieur semble touché seulement si la maladie progresse ou ne répond pas au traitement.

Des lésions ostéolytiques, présentant une marge hypercalcifiée, atteignent dans certains cas toute la mandibule (angle et branches montantes et horizontales, symphyse).

La mobilisation des dents par perte du support osseux provoque souvent des douleurs que l'avulsion ou la perte spontanée n'ont pas

toujours calmées. De plus, chez des sujets jeunes, l'édentation consécutive aux extractions successives fait disparaître tout ou partie de la région alvéolaire de la mandibule dont la dimension verticale est fortement réduite, principalement dans la région des molaires et des prémolaires.

C'est donc au niveau des maxillaires que l'on peut rencontrer deux types de lésions radiologiques (46), soit des lacunes ou des images pseudokystiques, soit un processus de parodontite mutilante qui touche en premier lieu la partie marginale de l'os alvéolaire pour ensuite le résorber en profondeur (alvéolyse plus ou moins marquée). La lyse osseuse s'étend parfois bien au-delà de l'apex.

Complications des atteintes des os dans les maladies de Hand-Schüller-
 =====
 Christian et Letterer-Siwe
 =====

De nombreuses complications ou phénomènes considérés comme des signes fonctionnels rattachés à une localisation osseuse particulière accompagnent dans plusieurs cas l'évolution de la maladie. Selon la situation des lésions, on peut distinguer :

- 1) Une platysbasie, due à des zones de destruction importante de l'occiput (ce qui correspond à l'invagination de la base du crâne par le haut de la colonne cervicale) sans symptomatologie neurologique. Nous devons remarquer que la déformation de la base du crâne persiste après la guérison des lésions.
- 2) Une surdité ou une otite chronique, avec écoulement à la suite d'un envahissement des cellules mastoïdiennes, des portions latérales et adjacentes de la partie pétreuse de l'os temporal.

L'atteinte consécutive de l'oreille interne, malgré un traitement radiothérapique, peut conduire à une surdité complète par destruction des organes de l'audition.

- 3) Des troubles de la vision provoqués par l'atteinte de la paroi supéro-latérale de l'orbite, des grandes et petites ailes de l'os sphénoïde, de l'orbite dans sa partie postérieure, au niveau de la fissure orbitaire supérieure. Cliniquement, on observe une diminution de la fente palpébrale, une protrusion du globe oculaire avec exophtalmie.
- 4) Une sinusite, lorsque le maxillaire et les cellules ethmoïdales sont touchés.
- 5) Un diabète insipide qui apparaît le plus souvent lors d'une atteinte de la selle turcique.
- 6) Des fractures spontanées, avec ou sans déplacement, localisées au niveau de la tête et du reste du corps, au moment où l'os est fragilisé par une destruction importante de sa trame. Elles concernent la mandibule mais aussi les autres os; en outre, elles peuvent être associées à des troubles neurologiques.
- 7) Des accidents neurologiques graves au niveau du rachis à la suite d'une section médullaire par atteinte des vertèbres ou de leurs apophyses.
Il est à noter aussi que les douleurs tardives sont dans certains cas provoquées par des phénomènes de compression au niveau des troncs nerveux.
- 8) Des problèmes articulaires plus ou moins liés aux différentes localisations osseuses.

Guérison radiologique des lésions osseuses

=====
 Lovestedt, Ahnquist et Holyoke, Avery et coll., Blevins et coll. (126, 4, 8, 31) constatent que des lésions ostéolytiques des maxillaires peuvent guérir spontanément sans traitement. La guérison donne un caractère radiologique estompé aux atteintes osseuses qui présentaient auparavant des bords généralement nets.

Habituellement, le processus de guérison, qui peut durer plus ou moins longtemps (de quelques semaines à plusieurs années selon les observations), associe fréquemment dans une même localisation des lésions actives et en même temps des lésions en voie de disparition. On note rarement des déformations dans les os qui ont repris une structure radiographique normale, sauf parfois au niveau de la mandibule où l'on remarque une diminution de l'épaisseur, surtout à l'endroit où les avulsions antérieures ont été pratiquées.

Selon Lovestedt (126), les dents, présentes dans les formations ostéolytiques des régions molaires et prémolaires, empêchent une guérison normale en agissant en tant que corps étrangers. Il est donc nécessaire de pratiquer les extractions des dents intéressées si l'on désire obtenir une guérison effective de la région concernée.

Radiographies pulmonaires et complications de l'atteinte pulmonaire

=====
 Selon Crisler et coll., Doms, Rossier et coll. (54, 64, 157), plusieurs images radiologiques thoraciques sont possibles (radiographies de face, de profil et tomographies) :

- 1. soit une infiltration généralisée ou disséminée ;
- 2. soit un semis nodulaire granulomateux ou bulleux homogène qui simule une tuberculose miliaire ;
- 3. soit un aspect en "rayons de miel".

Un fond réticulé de fibrose diffuse interstitielle complète fréquemment le tableau radiologique de l'envahissement pulmonaire.

Beatty (22) remarque aussi qu'un élargissement du médiastin avec augmentation des ganglions hilaires peut être provoqué par une atteinte du thymus.

Finalement, on distingue une forme cutanéopulmonaire de la maladie de Letterer-Siwe (ou de "Julien Marie") qui atteint les jeunes enfants : elle est caractérisée par une éruption papulocroûteuse thoraco-abdominale, une gêne respiratoire plus ou moins importante, accompagnée de quelques râles à l'auscultation, et par l'absence d'autres lésions viscérales et osseuses.

L'extension des lésions pulmonaires entraîne une asphyxie progressive ; d'autre part, un pneumothorax et un emphysème médiastinal souvent mortel peuvent succéder à l'atteinte pleurale.

3.3. EXAMENS DE LABORATOIRE

Il est important de considérer le peu de renseignements fournis par des examens approfondis de laboratoire, à l'exception du myélogramme. En effet :

- 1) L'hémogramme est habituellement normal; toutefois dans certains cas, nous pouvons remarquer une anémie modérée, une leucopénie, une thrombopénie relativement fréquente et responsable de la diathèse hémorragique, et une augmentation peu importante du nombre des granulocytes éosinophiles.

Les variations de la vitesse de sédimentation sont surtout produites par des surinfections (à germes aérobies, anaérobies, à des mycoses ou au bacille de Calmette-Guérin) qui peuvent se rencontrer soit à la suite de l'aggravation de l'état général dans l'évolution léthale de la maladie, soit à cause d'un surdosage des médicaments couramment utilisés dans le traitement actuel de la maladie de Letterer-Siwe, à savoir les corticostéroïdes et les antimétaboliques.

- 2) Le myélogramme nous permet de déceler un envahissement médullaire plus ou moins considérable par de nombreux éléments de la série réticulo-histiocytaire. En revanche pour Nezelof et Guibert (138), l'atteinte médullaire serait dans la plupart des cas assez discrète et n'apparaît en fait que dans un stade ultérieur de la maladie.

- 3) Le bilan phospho-calcique sanguin est aussi normal. Il existe parfois une discrète élévation du taux des phosphatases alcalines (64), mais le phénomène est généralement peu évocateur.

- 4) La glycémie, le taux des protéines et celui des lipides se trouvent aussi dans les limites de la normalité.

De toute façon, en dehors de l'histopathologie, les examens de laboratoire ne sont que de peu d'utilité pour établir un diagnostic de certitude dans la maladie de Letterer-Siwe. Les examens de routine ne sont utiles que dans la mesure où ils permettront d'écarter les hypothèses que l'examen clinique attentif a pu laisser entrevoir.

En fait, le geste le plus utile est la biopsie qu'il est particulièrement commode d'effectuer sur les lésions cutanées ou buccales.

4. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Introduction

La non-spécificité de nombreuses lésions macroscopiques tranche franchement avec les caractéristiques communes de l'atteinte histologique soit en microscopie optique, soit surtout en microscopie électronique où plusieurs auteurs, dès 1965, ont mis en évidence des structures tout à fait spécifiques de l'histiocytose X. En effet, la présence de corps en X intracellulaires dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, dans le granulome éosinophile et la maladie de Letterer-Siwe a permis de grouper ces différents syndromes en une même entité nosologique.

Microscopie optique

Certains auteurs (42, 59, 64, 66, 75, 77, 87, 91, 106, 121, 135, 187) ont insisté sur les traits histologiques comparables des trois affections susmentionnées, en précisant la succession possible de trois ou quatre phases évolutives chez le même malade qui présente ainsi fréquemment des images intermédiaires soit au niveau des atteintes cutanées, soit au niveau des atteintes viscérales. On remarque que chacune de ces phases peut apparaître indépendamment des autres et évoluer d'emblée vers sa résolution.

Il est intéressant de noter qu'Engelbreth-Holm et collaborateurs (66) ont pour la première fois, en 1944, divisé la maladie de Hand-Schüller-Christian en quatre phases ou stades histologiques :

- 1.- Stade hyperplasique ou prolifératif ;
- 2.- Stade granulomateux ;
- 3.- Stade xanthomateux ;
- 4.- Stade fibreux ou de guérison.

Les susnommés n'ont pas tenu compte de la possibilité de différentes phases évolutives des trois affections groupées seulement plus tard sous une même entité nosologique.

- 1) La réaction proliférative caractérise surtout la maladie de Letterer-Siwe et consiste en une prolifération importante du contingent cellulaire histio-monocytaire.

L'infiltrat compact occupe le derme sous forme d'une nappe cellulaire monomorphe; il érode fréquemment l'épiderme et l'envahit sous forme de thèques qui montent dans l'épaisseur et peuvent venir s'ouvrir en surface en provoquant une ulcération. En profondeur, l'infiltrat se prolonge souvent en coulées le long des vaisseaux jusque dans l'hypoderme.

Les cellules de cet infiltrat possèdent un cytoplasme abondant, légèrement éosinophile, aux limites tantôt floues, tantôt plus nettes lorsqu'il y a de l'oedème, avec des vacuoles qui lui confèrent un aspect nuageux et de fines granulations P.A.S. positives. Entre les cellules se trouve un léger feutrage de fibres réticuliniques colorables à l'argent.

Les noyaux des histiocytes sont clairs, vésiculeux, anguleux avec un aspect en "haricot" (59, 60), parfois réniformes et possédant un fin réseau de chromatine et un ou deux nucléoles habituellement bien visibles.

A côté de ce type cellulaire, nous pouvons rencontrer :

- des polynucléaires éosinophiles et quelques lymphocytes;
- des plasmocytes et surtout des érythrocytes extravasés, colorés par le Giemsa; leur présence permet d'expliquer le purpura visible dans les lésions cutanéomuqueuses;
- quelques histiocytes au cytoplasme spumeux prenant les colorations des graisses, et quelques cellules de Touton.

- 2) La réaction granulomateuse, qui caractérise surtout le granulome éosinophile, associe la prolifération histiocytaire avec de nombreux

autres éléments cellulaires, à savoir polynucléaires éosinophiles, surtout au début, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes, mastocytes, fibroblastes fusiformes, grandes cellules histiocytares multinucléées ou cellules géantes avec quelques histiocytes encombrés de vacuoles lipidiques.

Nous constatons également une augmentation des vaisseaux sanguins néoformés, des fibres réticuliniques, des dépôts de cholestérol en dehors des cellules sous forme de nuages, de gouttes et de cristaux (135). De plus, nous notons que l'activité phagocytaire des cellules histiocytares demeure intacte et que le cytoplasme de ces cellules s'enrichit progressivement de granules d'hémosidérine et de granulations éosinophiles. L'association de phénomènes de nécrose et de zones denses de tissu collagène est assez fréquente sur l'ensemble des cas observés dans la littérature (64, 155).

- 3) La réaction xanthomateuse, caractérisant la maladie de Hand-Schüller-Christian, se manifeste par la présence :

- a) de cellules spumeuses " foam cells " chargées de lipides et de
- b) cellules géantes lipophagiques ou cellules de Touton ;
- c) des histiocytes en nombre variable, à côté desquelles on trouve
- d) quelques rares polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes.

La surcharge lipidique dans la réaction xanthomateuse ne concerne souvent qu'un certain nombre de tissus, par exemple la dure-mère (59, 60, 121, 188), tandis que les autres tissus du même individu ne montrent qu'une réaction proliférative ou granulomateuse, c'est-à-dire qu'ils sont dépourvus de cellules spumeuses.

- 4) La réaction fibreuse, décrite par certains auteurs (56, 64, 75, 87, 91, 135, 165), correspond à un processus de cicatrisation et de guérison avec diminution des cellules histiocytaïres et de la réaction granulomateuse et apparition de fibrose.

L'atteinte histologique alvéolo-dentaire :

Les lésions histologiques des tissus de soutien parodontal et des tissus pulpo-dentinaïres ont été rapportées par plusieurs auteurs :

- 1) Blevins et coll., Lovestedt (31, 126) ont mis en évidence dans quelques cas une atteinte pulpaire avec une destruction plus ou moins extensive de la pulpe dentaire des molaires de lait.

Ce processus associe des néoformations fibroconjonctives à des microhémorragies et à des nécroses intrapulpaires. A l'intérieur de la chambre pulpaire, mais surtout dans les canaux radiculaires, on constate la présence de cellules géantes multinucléées, de polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et de plasmocytes. Stewart et Stafne, cités par Lovestedt (126), n'ont pas trouvé de prolifération de cellules au-delà de deux millimètres de l'apex des racines.

Il serait intéressant, dans les cas qui pourront dorénavant se présenter à notre examen, d'analyser le tissu pulpaire des dents extraites au niveau des zones maxillaires atteintes. Ces examens systématiques nous conduiront certainement à remarquer que le remplacement du tissu pulpaire n'est pas inhabituel et qu'il doit être plus ou moins important selon les cas.

- 2) Dechaume et coll. (58), Carraro et coll. (42) ont montré la possibilité d'une atteinte cémento-dentaire chez quelques-uns de leurs patients.

Dechaume et coll. (58) divisent cette atteinte en deux phases :

- d'abord, une prolifération en profondeur et une infiltration du conjonctif sous-jacent par des éléments histiocytaires, des lymphocytes, des plasmocytes et des fibrocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ;
- ensuite, une destruction lacunaire du ciment et de la dentine, avec fréquemment un comblement partiel par du ciment néoformé.

Carraro et collaborateurs (42), quant à eux, observent dans la maladie de Letterer-Siwe une prolifération histiocytaire qui touche la région cémento-dentaire en provoquant la formation de lacunes radiotransparentes plus ou moins importantes à l'examen radiologique.

- 3) Cernéa et collaborateurs (45), en analysant un fragment gingival qui montrait à l'examen anatomo-pathologique des lésions caractéristiques de l'histiocytose X, ont mis en évidence au niveau du chorion infiltré de nombreux éléments cellulaires formant des nappes parfois denses. Ces cellules histiocytaires se trouvent mélangées à quelques rares polymorphonucléaires éosinophiles, à certaines cellules histiocytaires contenant des corps gras et qui prennent la coloration par le Soudan.

Les auteurs remarquent une atteinte identique au niveau des fragments de tissus mous adhérents aux racines et dans la pulpe dentaire d'une dent temporaire.

Comme nous le voyons par ces quelques exemples d'atteintes alvéolo-dentaires, la lésion histologique, que nous pouvons classer en plusieurs degrés réactionnels tels qu'ils sont précédemment décrits, présente de nombreuses similitudes quels que soient les tissus lésés de l'organisme.

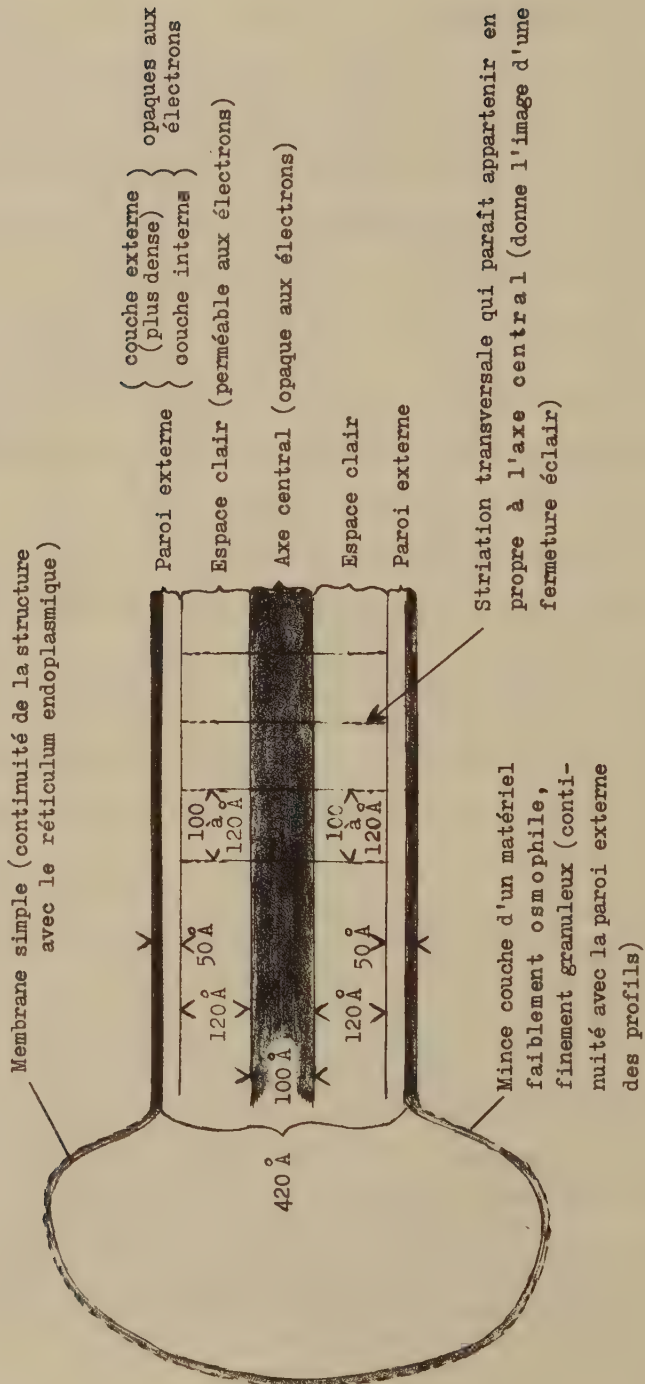
Microscopie électronique

Basset et Turiaf (16), dès l'année 1965, ont découvert en microscopie électronique certaines structures particulières des histiocytes de l'histiocytose X, qu'ils ont retrouvées à la fois dans le granulome éosinophile, dans la maladie de Hand-Schüller-Christian et dans la maladie de Letterer-Siwe au niveau de divers tissus de l'organisme.

La description détaillée des corps intracytoplasmiques "X" a permis de distinguer d'une part un certain nombre de caractères morphologiques constants (voir schéma page suivante) et d'autre part des caractéristiques sur la situation et les rapports de voisinage de ces structures :

- 1.- La forme allongée et la symétrie;
- 2.- L'épaisseur régulière de 420 Å;
- 3.- La présence d'un axe central épais de 100 Å, imperméable aux électrons et qui apparaît donc foncé;
- 4.- De part et d'autre de l'axe central, nous trouvons un espace clair de 120 Å, perméable aux électrons;
- 5.- La limite externe de cet espace clair est constituée par une paroi externe de 50 Å qui est divisée en deux couches dont l'externe est plus dense que l'interne;
- 6.- Une striation transversale d'une périodicité de 100 Å à 120 Å qui paraît appartenir en propre à l'axe central et semble moins apparente au niveau de la paroi externe;
- 7.- Le siège de ces profils en "fermeture éclair" est intracytoplasmique, proche soit de la membrane soit du noyau de la cellule;
- 8.- Les structures affectent des rapports d'étroit voisinage avec les membranes des cellules histiocytaires et avec les vésicules sphériques ou ovoïdes de leur réticulum endoplasmique. A ce niveau, on remarque à l'une ou à l'autre extrémité ou aux deux, plus rarement sur le trajet des filaments tubulaires, des dilations ampoulaires arrondies, plus ou moins allongées, de 100 à

Schéma des corpuscules "X" (structures symétriques)



500 millimicrons ou plus dont la paroi est constituée soit d'une seule couche (dans les grandes dilatations), soit de deux couches (dans les petites dilatations). Ces renflements, fréquemment observés, sont en continuité avec la double couche de la paroi externe du filament tubulaire.

Cependant, la forme plus ou moins flexueuse, les images de branchement en X, la quantité et la longueur de ces structures varient dans d'assez grandes proportions.

Selon Basset et Nezelof (17) en 1966, Basset et Nezelof (18) en 1969, Basset et coll. (19) en 1972, ces profils seraient "vraisemblablement des structures rubanées, des membranes anastomosées entre elles, dans les trois plans de l'espace et créant au sein du cytoplasme un réseau alvéolaire irrégulier, probablement discontinu et appuyé sur les structures membranaires propres du cytoplasme".

A la suite de la découverte de ces structures, les auteurs précités ont tenté sur les tissus lésés des essais de digestion enzymatique par la Rnase restés négatifs, des mises en culture par explantation de la lésion, des inoculations sans résultat positif par voie sous-cutanée, intracérébrale, intraosseuse et intrapulmonaire à des animaux de laboratoire, et des études histochimiques et histoenzymatiques.

Les cellules histiocytaïres en microscopie électronique

D'après certaines études (17, 18, 19, 20, 155), ces cellules de grande taille contiennent en outre dans leur cytoplasme abondant :

- 1) Peu de mitochondries, de lysosomes et de ribosomes fixés sur le réticulum endoplasmique, quelques ribosomes libres ;
- 2) Un nombre variable de vacuoles ou de vésicules du réticulum endoplasmique lisse et un appareil de Golgi bien développé. Les vacuoles incluent une substance amorphe, de densité faible, vraisemblablement de nature lipidique. On distingue également des corps multivésiculaires et plusieurs inclusions diverses ;

- 3) Parfois des structures tubulaires, curvilignes, vermiformes d'un diamètre de 200 Å, dépourvues de striations transversales ;
- 4) Quelques corps denses et plusieurs figures myéliniques.

Leurs noyaux tourmentés, qui sont parcourus par de fortes indentations et des incisures profondes, montrent une chromatine disposée en surface contre la membrane nucléaire avec des grains périchromatiniens entourés d'un halo clair.

L'examen histochimique et histoenzymatique démontre la présence de lipides, de glucides et de nombreux enzymes dont le N.A.D. et le N.A.D.P., les malico- et les lactico-déshydrogénases, les tétrazolum reductases, les phosphatases acides et les amino-peptidases (18).

Les cellules de Langerhans et l'Histiocytose X

Ces cellules découvertes au XIX^e siècle par Langerhans (coloration à l'or) avaient été considérées comme des " mélanocytes usés " et leur étude a été longtemps négligée. On ne s'est intéressé à elles que depuis la découverte des corpuscules X de l'Histiocytose X, si bien que l'on se demande si l'Histiocytose X n'est pas, en fait, une prolifération de cellules de Langerhans !

Des recherches récentes (30, 34, 35, 39, 189, 191) ont été effectuées pour essayer d'élucider les nombreux problèmes encore posés par ces cellules situées dans les couches superficielles de l'épithélium de la peau et des muqueuses, exemptes de desmosomes et de tonofilaments, dépourvues habituellement de mélanine et aurophiles (imprégnation aux sels d'or).

Les cellules de Langerhans possèdent des granulations intracytoplasmiques, signes d'activité cellulaire, et des indentations nucléaires bien marquées. Quoique de nombreux doutes subsistent au sujet de l'origine de

ce type cellulaire, Zelickson (191) pense plutôt à une origine mélanocytaire tandis que Breathnach et Willie (35) concluent à une genèse différente. En effet, l'étude histoenzymatique nous procure quelques arguments à l'encontre de l'hypothèse émise par Zelickson en mettant en évidence dans les cellules de Langerhans des enzymes (estérases, adénosine triphosphatase, phosphatase alcaline, aminopeptidases) dont sont dépourvues les mélanocytes.

La relation morphologique entre les "Langerhans granules ou bodies" découverts dans les cellules de Langerhans de la peau par Breathnach, Birbeck et coll. (34, 30) et les profils que l'on rencontre dans les cellules histiocytaïres, nous apparaît nettement si l'on se réfère aux caractéristiques générales de forme et de structure. Néanmoins, on constate quelques variations dimensionnelles (par exemple 400 Å au lieu de 420 Å de diamètre, et une périodicité réduite à 90 Å à la place de 120 Å) et une absence totale d'image de branchement.

En conclusion, les corps X sont très semblables aux granules de Langerhans, de telle sorte que l'on pourrait interpréter les histiocytes comme des cellules de Langerhans pathologiques (140, 141) et considérer que l'Histiocytose X est "une tumeur à cellules de Langerhans" (59, 188).

Selon Degos et collaborateurs (59), "Cette conception s'accorde avec le fait que, dans la maladie de Letterer-Siwe, les lésions cutanées sont les premières à apparaître et que l'infiltrat occupe la partie superficielle du derme et de l'épiderme. La morphologie, l'équipement enzymatique et l'activité phagocytaire permettent d'assimiler à des histiocytes hautement différenciés la cellule de Langerhans et, de ce fait, la cellule X".

5. PATHOGENIE et ETIOLOGIE

Plusieurs chercheurs (4, 5, 7, 17, 18, 19, 21, 28, 31, 42, 59, 60, 75, 76, 103, 105, 128, 138, 139, 147, 157) se sont penchés sur les problèmes causés par l'étiologie et la pathogénie de l'Histiocytose X.

En effet, aucun argument, démontré scientifiquement, n'a pu mettre en exergue l'une ou l'autre des multiples hypothèses émises. Parmi ces dernières, nous pouvons tout de même en retenir certaines qui paraissent plus vraisemblables que d'autres :

- Un facteur génétique a été incriminé dans des observations de cas familiaux dont certains sont apparemment congénitaux. Cette origine héréditaire pourrait être expliquée par une transmission en récessivité autosomique de faible pénétrance (59, 76, 91). Toutefois, ce rôle génétique est peu évident et généralement nié (64, 147).
- Un facteur racial a été discuté à la lumière de certaines recherches, telle celle de Glass, rapportée par Pepersack et Putz (147), insistant sur l'atteinte plus fréquente de la race blanche relativement à celle de la race noire aux Etats-Unis.
En revanche, en 1974, Nezelof et coll. (141) indiquaient dans une publication sur quelques observations d'Histiocytose X chez l'enfant qu'il n'existe aucune répartition géographique ou raciale préférentielle, aucune note familiale.
- Un facteur traumatique a pu être envisagé dans certains cas où le début de la maladie a suivi un choc plus ou moins violent, principalement au niveau des os plats de la voûte crânienne. Cette influence traumatique ne permettrait en fait d'expliquer qu'une infime minorité de l'ensemble des observations d'Histiocytose X et n'interviendrait éventuellement que comme un facteur révélateur d'un processus pathologique déjà déclenché (91, 147).

- Un facteur immunitaire a été incorporé dans un mécanisme allergique complexe et hypothétique dont l'existence pourrait en partie s'exprimer par l'éosinophile locale et parfois générale (64).

Dans de rares cas, l'anamnèse a rapporté toute une série de vaccinations qui ont précédé l'apparition de la maladie. De plus, Guérin et Friez (91) montrent également la possibilité d'un mécanisme dysimmunitaire qui incluerait la production, par le système réticuloendothélial, d'un agent inconnu de type protéique à la place de certaines substances de défense de l'organisme normalement élaborées en son sein.

- Un facteur tumoral a été suggéré par "certains faits cliniques, histologiques et thérapeutiques dont l'action des antimétaboliques" (91, 158).

- Un facteur métabolique remettrait à la mode l'ancienne hypothèse de la thésaurismose caractérisée par l'élaboration, l'accumulation et le stockage intracytoplasmique de molécules lipoprotéiques particulières, dont la cristallisation conduirait aux structures spécifiques que l'on rencontre habituellement dans les cellules réticulo-endothéliales atteintes par l'Histiocytose X.

"Le caractère stéréotypé des cristallisations intracytoplasmiques donne à penser que les molécules stockées posséderaient une structure physique et une composition chimique originale" (18). Toutefois, d'après certaines analyses biochimiques, cet arrangement original des molécules représente une impossibilité du fait que la composition y relative ne comprend que des graisses neutres et du cholestérol.

- Un facteur infectieux a été invoqué au vu des suppurations otitiques, du caractère granulomateux des lésions, de l'évolution irrégulière de la maladie, de la guérison spontanée de certaines localisations et à la suite de la découverte en microscopie électronique de structures qui représenteraient l'agent infectieux lui-même ou ses produits de synthèse protido-lipidiques (4, 5, 18, 31, 59, 64, 75, 76, 138).

Néanmoins, la nature infectieuse et surtout virale de l'affection n'est pas mise en évidence par des arguments expérimentaux (transmission chez l'animal de laboratoire), immunologiques ou biologiques, quoique l'agent infectieux puisse être "masqué, incomplet et impossible à isoler avec nos techniques actuelles" (18).

En outre, tous les essais de culture, de démonstration d'effet cytotoxique in vitro et toutes les tentatives d'inoculation à l'animal sont demeurés pour le moment négatifs. Notons toutefois que Fisher (75) a réussi à soigner, en 1953, cinq cas de maladie de Letterer-Siwe selon l'auteur au moyen d'un traitement antibiothérapique intensif à base de chloromycétine et de terramycine. Un "paracolone bacterium" du groupe Arizona avait été alors considéré comme l'agent causal de l'affection.

- Un facteur cellulaire, découvert dans les cellules de Langerhans, des revêtements cutanés et muqueux, a incité de nombreux auteurs à considérer l'Histiocytose X comme une réticulose à cellules de Langerhans.

La ressemblance des structures cristallines ou paracristallines rencontrées dans les cellules pathologiques de l'Histiocytose X et dans les cellules normales de Langerhans nous laisse en effet penser à l'éventualité d'une prolifération anormale de ce dernier type cellulaire qui expliquerait ainsi la pathogénie de la maladie.

Cependant, Nezelof et coll. (142) apportent des arguments importants en faveur de la nature réellement histiocyto-macrophagique des cellules tumorales de l'Histiocytose X :

- a) Adhérence au verre ;
- b) Formation de polycaryocytes en culture cellulaire ;
- c) Erythrophagocytose ;
- d) Démonstration d'anticorps cytophiles in vitro ;
- e) Equipement cyto-enzymatique, particulièrement riche en phosphatase acide, ATPase et Naphtol AS estérases non spécifiques.

Nezelof et coll. (141) en concluent : "A la lumière de ces faits, il ne semble pas déraisonnable de considérer l'Histiocytose X comme une prolifération histiocytaire hautement différenciée, d'où (par opposition aux réticulo-histiocytes anaplasiques) son pronostic relativement favorable".

Eu égard aux nombreuses hypothèses énumérées dans le présent chapitre, le champ d'investigations proposé au chercheur laisse encore largement ouvert le problème de l'étiologie et de la pathogénie de l'Histiocyte X.

6. DIAGNOSTIC

L'établissement d'un diagnostic correct de l'Histiocytose X ou de l'une de ses trois formes repose essentiellement sur :

- a) des critères cliniques,
- b) des critères radiologiques,
- c) des critères anatomopathologiques.

a) Critères cliniques

La maladie de Letterer-Siwe est accompagnée de huit symptômes cliniques principaux, dont :

- Un rash maculopapuleux des téguments et une atteinte des différentes muqueuses et surtout de la muqueuse buccale ;
- Une hépatomégalie, suivie parfois d'ictères plus ou moins importants ;
- Une splénomégalie ;
- Une lymphadénopathie généralement diffuse ;
- Des lésions osseuses mises en évidence par des gonflements localisés à certains segments des maxillaires ou à d'autres os et par une pathologie parodontale avec son cortège d'inconvénients occluso-articulaires associés ;
- Des infiltrations pulmonaires qui provoquent toux et dyspnée ;
- Une thrombocytopénie, responsable de l'apparition des taches purpuriques et d'hémorragies ;
- Une anémie, et parfois une leucopénie, qui laisse le patient avec des défenses diminuées. Toutes sortes d'infections (otite moyenne, etc.) peuvent alors se produire ainsi qu'une élévation progressive de la température corporelle.

En considérant l'ensemble de ces symptômes, nous remarquons avec Rossier et coll. (157 en 1966, 158 en 1970) que, sur le plan clinique, les manifestations diffuses, caractéristiques de l'affection, touchent électivement les tissus et les organes dans lesquels le tissu réticulo-endothélial est bien développé.

b) Critères radiologiques

- Il est important de noter la situation des lésions radiologiques qui peuvent frapper tout aussi bien la région maxillo-faciale que n'importe quel autre os de l'organisme à l'exception, en général, des os des extrémités. Néanmoins, une atteinte préférentielle des os plats (voûte crânienne, etc.) est assez fréquemment observée.
 - Le clinicien a la possibilité de diviser les multiples radiotransparences séparées et bien définies en deux groupes distincts (190) :
 - . des lésions polygédiques ou kystiques assez grandes des maxillaires;
 - . des radiotransparences à l'emporte-pièce, multiples et plus petites, qui peuvent apparaître dans les maxillaires et dans d'autres os simultanément; d'habitude, on ne distingue aucune réaction osseuse périphérique, ni réaction périostée;
 - Au niveau des maxillaires, "les lacunes se développent le plus souvent dans le corps de la mandibule ou du maxillaire. Elles atteignent la partie apicale, puis remontent le long de la racine en respectant assez longtemps une partie d'os sain au niveau du collet, d'où l'aspect très caractéristique de dents suspendues, en général indemnes de toute carie et non rhizalysées" (99).
 Plus rarement, la dent se trouve dans un fourreau d'os lysé : l'ostéolyse est périradiculaire. Par ailleurs, à l'inverse de l'image homogène classique, nous trouvons très souvent au niveau des maxillaires une construction d'image assez spécifique, soit allant de la périphérie vers le centre, on note :
 - . une structure osseuse normale;
 - . une zone intermédiaire avec aspect dégradé, de transparence moyenne;
 - . une zone centrale radioclaire d'ostéolyse totale (99).
- Pour Wood et Goaz (190), en revanche, les lésions osseuses maxillaires débutent le plus souvent sur la crête du rebord alvéolaire.
- Quoi qu'il en soit, il s'agit de déterminer les caractéristiques d'une parodontose complexe généralisée ou en foyers (58) pour compléter la liste des critères radiologiques au niveau des maxillaires.

c) Critères histologiques

Ils représentent un moyen de diagnostic essentiel pour autant qu'on les associe aux critères cliniques et radiologiques. En effet, la prolifération des cellules réticulo-histiocytaires, sur le plan histopathologique, conduit à l'individualisation de l'Histiocytose X et par conséquent des trois formes de cette affection.

L'image histologique, plus polymorphe que dans les réticuloses malignes qui se rapprochent des leucoses à monocytes (157, 158), permet même dans la maladie de Letterer-Siwe de mettre en évidence certains autres types cellulaires à côté des cellules réticulo-histiocytaires.

Enfin, les structures particulières découvertes par Basset et Turiaf (16) en microscopie électronique dans les cellules histiocytaires nous facilitent grandement la tâche dans la recherche de critères de différenciation avec des maladies dont les limites par rapport aux différentes formes de l'Histiocytose X ne sont parfois pas clairement précisées.

6.1. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans l'établissement du diagnostic différentiel, plusieurs étapes doivent être franchies en tenant compte des examens clinique, radiologique et anatomopathologique.

Une recherche sur les similitudes et les dissemblances entre la maladie de Letterer-Siwe et les réticuloses histiocytaires malignes (en particulier la réticulose histiomonocytaire et la réticulose médullaire) constituera une première étape marquante. Lesdites réticuloses sont caractérisées par "une prolifération systématisée, irréversible, atypique, paraplasiqye du tissu réticulo-histiocytaire" et sont classées dans le cadre des leucoses à monocytes ou celui des réticulo-sarcomatoses (Doms 64, Nezelof/Guibert 138). Ces auteurs ont réalisé une étude approfondie sur ce sujet délicat; nous allons tenter de condenser dans un tableau les traits principaux de ces travaux, en précisant que le diagnostic différentiel se fera entre la pneumoréticulose de Julien Marie, forme clinique de la maladie de Letterer-Siwe et la réticulose histio-monocytaire.

Tableau récapitulatif sur les différences et les similitudes entre la maladie de Letterer-Siwe et la réticulose histiomonocytaire

	Réticulose histiomonocytaire	Maladie de Letterer-Siwe
	<u>Points différents</u>	
1) Evolution	Affection constamment mortelle	Quelques observations amendables ou curables
2) Manifestations squelettiques	Exceptionnelles (dans les réticuloses histiocytaïres aigues)	Dominant ou font partie intégrante de l'affection
3) Eruption maculo-papuleuse dermo-épidermique	Manifestations purpuriques ou nodules profonds hypodermiques d'apparence tumorale	Evocatrice de l'affection
4) Hépatosplénomégalie . fièvre	Eléments majeurs de l'affection	Eléments accompagnés par l'atteinte osseuse, cutanée et pulmonaire
5) Altérations sanguines (anémie,...)	Présence ou non dans le sang circulant et toujours dans les centres hématopoïétiques d'un fort pourcentage de " <u>cellules monocytoïdes</u> "	- Cellules monocytoïdes généralement absentes ou exceptionnellement représentées - Cellules histiocytaïres anormales, éventuellement dans les centres médullaires comme dans les autres viscères - Aucun passage de cellules atypiques dans le sang - Aucune évolution de la maladie en syndrome leucémique
6) Aspect ou image histologique	Prolifération cellulaire <u>monomorphe</u> , aspect tumoral	Image polymorphe et granulomateuse; propriétés phagocytaires des cellules intactes; aspect tumoral variable

En ce qui concerne les points communs aux maladies susmentionnées, nous les énumérons sous chiffres 7 à 11, soit : 7) la diffusion, 8) le caractère pluriviscéral et multifocal des lésions, 9) le type réticulo-histiocytaire de la prolifération cellulaire, 10) l'extension par débauche

progressive et successive des cellules réticulaires autochtones,
 11) l'existence de profondes anomalies cytonucléaires.

De plus, il faut distinguer selon les trois tableaux cliniques types de l'histiocytose X :

- (1) Granulome éosinophile de l'adulte. C'est le problème de la découverte d'une lacune osseuse unique, froide.

On peut discuter :

- a) tumeur osseuse primitive ou métastatique;
- b) infection; dans le cas particulier de la localisation maxillaire, on pense surtout à une infection parodontale.

- (2) Hand-Schüller-Christian. Si la maladie est complète, le diagnostic est facile. Il est plus délicat si les lésions osseuses sont discrètes.

Discussion de :

- a) xanthomatose;
- b) diabète insipide d'autre origine.

- (3) Letterer-Siwe de l'enfant. Le diagnostic est également aisé si le syndrome est complet. Toutefois, dans les formes incomplètes, on discute :

- a) pour la peau, un eczéma, une dermatite séborrhéique;
- b) pour les maxillaires, une ostéomyélite, une infection locale, etc.
- c) pour le syndrome hépato-splénomégalie, adénopathie, une maladie du système lymphoïde, une réticulose, une infection sévère..

Finalement, l'histologie optique apporte le plus souvent la confirmation du diagnostic. Dans les cas douteux, on peut avoir recours à la microscopie électronique, qui lévera toutes les hésitations, si elle retrouve les corpuscules X.

7. ETUDE NOSOLOGIQUE

De nombreuses maladies de causes inconnues, se situant aux confins des processus inflammatoires et des tumeurs, permettent de constater une prolifération plus ou moins systématisée du tissu réticulo-endothélial. A la suite de plusieurs travaux, ces réticuloses ou réticulo-endothélioses ont été subdivisées en deux grands groupes :

- Les réticuloses protoplasiques ou orthoplasiques qui sont dans la plupart des cas bénignes et rangées à côté :
 - . des monocytoses,
 - . des réticuloses épithéloïdes (Besnier-Boeck-Schauman),
 - . des réticuloses angio-fibroblastiques (Kaposi).
- Les réticuloses métaplasiques ou deutéropasiques qui sont malignes, soit :
 - . réticulose histiomonocytaire aiguë,
 - . maladie de Hodgkin,
 - . mycosis fongoïde.

Cependant, toute classification peut être considérée comme incomplète, sinon inexacte, tant que la découverte de l'étiologie et de la pathogénie des réticuloses ne viendra pas éclairer et étayer l'une ou l'autre des hypothèses formulées antérieurement.

Pour le moment, nous nous contenterons de définir les réticuloses histiocytaïres comme "une prolifération des éléments normaux ou atypiques de la seule lignée réticulo-histio-monocytaire, aboutissant à des infiltrats denses et persistants. Cette prolifération peut être diffuse et intéresser plusieurs tissus et organes ou être, tout au moins initialement, localisée à l'un d'eux" (59).

7. 1. Unicité de l'Histiocytose X

Avant les recherches et les observations détaillées de Wallgren (187) et de Lichtenstein (123), les auteurs classaient habituellement la maladie de Letterer-Siwe, la maladie de Hand-Schüller-Christian et le granulome éosinophile dans des contextes pathologiques complètement séparés les uns des autres.

En effet, trop de différences empêchaient les chercheurs et les cliniciens de grouper ces trois affections sous une même dénomination nosologique :

- le pronostic est plus ou moins sévère selon le type et le caractère des lésions,
- l'âge moyen des patients diffère sensiblement avec une atteinte :
 - . de la première enfance dans la maladie de Letterer-Siwe,
 - . de la deuxième enfance dans la maladie de Hand-Schüller-Christian,
 - . de l'adolescence et de l'âge adulte dans le granulome éosinophile;
- l'histologie ne montre qu'exceptionnellement des cellules spumeuses ou cellules de Touton dans la maladie de Letterer-Siwe.

Toutefois, en considérant les bases du problème et en allant dans le sens d'une théorie uniciste prônée par la plupart des auteurs, nous nous rendons compte de l'absence de critère spécifique propre à chaque affection (91) :

- Le diabète insipide de la maladie de Hand-Schüller-Christian peut apparaître dans le granulome éosinophile à la suite de l'atteinte de la selle turcique.
- Les lésions viscérales se retrouvent dans la maladie de Letterer-Siwe, dans le granulome éosinophile des os, qui associe parfois des atteintes de divers organes, et dans la maladie de Hand-Schüller-Christian.
- Les nombreuses observations cliniques de formes de transition, qui

semblent indiscutables, nous obligent à modifier quelque peu le schéma classique au sujet de l'évolution et du pronostic des trois affections :

- . Granulome éosinophile : évolution bénigne,
- . Maladie de Hand-Schüller-Christian : évolution chronique grave,
- . Maladie de Letterer-Siwe : évolution aiguë, disséminée et mortelle.

Il est donc nécessaire de remarquer l'existence de formes prolongées d'évolution favorable de la maladie de Letterer Siwe, alors que des passages du granulome éosinophile à la maladie de Hand-Schüller-Christian, puis à la maladie de Letterer-Siwe, sont chose possible.

- Histologiquement, on constate que les quatre phases évolutives ou simultanées se retrouvent dans les trois affections, vu leur manque d'aspect spécifique (66, 187).
- L'édifice uniciste repose maintenant sur des fondations solides, car la découverte en 1965 par Basset et Turiaf (16) de structures ultramicroscopiques particulières communes aux trois affections donne encore plus de crédit à l'appartenance de ces trois maladies à une entité nosologique unique d'étiologie inconnue : l'Histiocytose X.

8. PRONOSTIC et THERAPEUTIQUE

Dans ce chapitre nous associons le pronostic à la thérapeutique, car l'influence de celle-ci sur l'évolution de la forme disséminée de l'Histiocytose X, auparavant très fréquemment mortelle, nous oblige parfois à réviser un jugement pronostique sévère trop rapidement établi.

Toute thérapeutique bien menée tiendra compte à la fois des risques créés par un arsenal médicamenteux, de plus en plus agressif, et de ceux impliqués dans l'évolution défavorable de la maladie.

8.1. Pronostic de la maladie de Letterer-Siwe

Le jeune âge (voir tableau p.19), l'étendue des lésions pulmonaires et le caractère purpurique de l'éruption représentent des facteurs négatifs importants qui guideront défavorablement l'évolution de la maladie (8, 13, 25, 59, 63, 91, 99, 108, 123, 124, 126, 127, 138, 139, 143, 147, 157, 158, 176). A cela s'ajoutent d'autres critères d'appréciation :

- la survenue d'un pneumothorax ;
- l'existence d'un ictère ou d'une ascite ;
- l'aggravation progressive de l'anémie ;
- l'importance de la thrombocytopénie liée au caractère purpurique des lésions cutanées ;
- l'apparition d'une leucopénie inférieure à trois mille globules blancs ou d'une pancytopenie grave ;
- la présence de cellules histiocytaires anormales dans la moelle ;
- l'atteinte des os de la base du crâne ;
- l'hépatosplénomégalie ;
- les adénopathies ;
- une fièvre élevée, une accélération de la vitesse de sédimentation et une éosinophilie sanguine.

L'ensemble de ces divers signes incite le clinicien à formuler un pronostic plutôt réservé. Pour Nezelof et Guibert (138 en 1963), les éléments pronostiques les plus sûrs sont cependant tirés du terrain et de l'extension de la maladie (dispersion des lésions, rechute et sévérité de l'affection).

En revanche, Degos et collaborateurs (59) estiment que des lésions osseuses étendues, des adénopathies volumineuses, une fièvre élevée, une hépatosplénomégalie importante, une éosinophilie sanguine n'ont, en fait, pas de signification pronostique réellement prouvée.

8.2. Thérapeutique de la maladie de Letterer-Siwe

Le traitement actuel de la maladie de Letterer-Siwe emprunte de nombreux médicaments à la pharmacologie des tumeurs et dispose des dernières innovations en matière de substances antimétaboliques et antimitotiques. Néanmoins, nous nous rendons compte qu'il est encore extrêmement difficile de ralentir ou d'arrêter complètement l'évolution de la maladie vers une issue fatale, bien que plusieurs descriptions de passage vers la forme chronique de l'Histiocytose X tendent à démontrer l'efficacité des moyens thérapeutiques mis à notre disposition.

Les grandes lignes du traitement de la maladie de Letterer-Siwe chez le nourrisson se composent comme suit :

- une corticothérapie à des doses d'attaque de trois milligrammes de prednisone par kilo et par jour pendant plusieurs semaines ; il va de soi qu'un contrôle régulier du malade nous paraît indispensable (23, 45) ;
- une antibiothérapie qui peut comporter des composés comme la spiramycine, la chlortétracycline, le chloramphénicol ou la chloromycétine, la pénicilline, la sulfadiazine (21, 28, 56).

- l'utilisation de produits antimitotiques ou antimétaboliques comme par exemple :

- . le sulfate de vincristine (Oncovin); en injections intraveineuses hebdomadaires à raison de 75 microgrammes par kilo pour les enfants (94, 176), alcaloïde de la pervenche ;
- . le sulfate de vinblastine ou vincalécoblastine (Velbé), en injections intraveineuses hebdomadaires de 250 μ g/kg chez l'enfant (23, 45, 59, 99, 108, 109, 126, 127, 136, 157, 169, 176), alcaloïde de la pervenche ;
- . la procarbazine (Natulan) (45, 59);
- . les dérivés de l'ypérite ou agents alcoylants :
 - le cyclophosphamide (Cytosan ou Endoxan) (24, 99, 127, 176),
 - le chlorambucil (Leukeran) (157);
- . les antagonistes de l'acide folique :
 - l'améthoptérine (Méthotrexate) (56, 59, 105, 127, 147);
- . les antipurines :
 - la 6-mercaptapurine (Purinéthol) (26, 56, 59, 105, 127, 147);
- . les antipyrimidines :
 - le fluoro-5-uracile (Efudix) (176).

Dans ce groupe de médicaments antimitotiques ou antimétaboliques, il est intéressant de noter plusieurs effets secondaires sur le jeune patient, dont un retard plus ou moins marqué de la croissance qui est transitoire et réversible (94), une influence au niveau de la moelle osseuse avec chute du nombre des globules blancs entraînant une leucopénie et dans des cas plus graves encore, une pancytopenie. L'action néfaste de ces substances sur les cellules souches de la moelle osseuse s'exprime par une forte diminution des résistances de l'organisme contre des infections

comprenant des microorganismes habituellement saprophytes (voir notre observation d'un cas).

Nous devons réserver la radiothérapie à certaines localisations osseuses graves (vertèbres avec risque de paralysie !)

Après avoir décrit le traitement actuellement utilisé dans la lutte contre la forme disséminée et aiguë de l'Histiocytose X, il y a lieu de relever qu'une thérapeutique semblable, à l'exception d'une utilisation de routine des antimitotiques, pourra être aussi instaurée dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, en ajoutant toutefois des extraits de posthypophyse pour tenter d'équilibrer le diabète insipide (71, 99, 147).

Dans sa forme localisée de granulome éosinophile, l'Histiocytose X empruntera à la radiothérapie à faible dose et au curetage chirurgical ses meilleures chances de guérison et de réussite (4, 8, 10, 24, 26, 31, 42, 56, 58, 64, 77, 87, 91, 94, 99, 106, 108, 109, 112, 113, 123, 124, 126, 127, 131, 136, 138, 139, 147, 153, 157, 158, 165, 169, 174).

Enfin, le traitement local des problèmes parodontaux peut faire appel soit à la conservation de dents au support osseux fortement affaibli par un curetage-détartrage soigné, la réalisation d'un curetage à ciel ouvert et la stabilisation avec une ligature en acier inoxydable, soit à l'avulsion avec l'inconvénient d'inconfort et de douleur (156).

Toutefois, si l'on décide d'adopter la première solution, il est important de pratiquer des résections apicales au niveau des dents incluses

dans le processus pathologique après avoir réalisé des traitements radiculaires corrects (99). Cette possibilité n'est effectivement et pratiquement réalisable qu'au niveau des dents antérieures jusqu'à la hauteur des prémolaires.

9. RESUME et CONCLUSIONS

- Les observations de la maladie de Letterer-Siwe et de ses manifestations buccales sont apparemment rares dans la littérature :
 - . Comme l'affection touche principalement le nouveau-né, dans la forme congénitale, le nourrisson et le jeune enfant et qu'elle présente dans la plupart des cas une évolution rapidement fatale, le médecin à qui l'on confie le petit patient peut éventuellement passer à côté du diagnostic de maladie de Letterer-Siwe, surtout si les manifestations couramment observées ne sont pas mises en évidence.
 - . De plus, l'unification artificielle en Histiocytose X de trois formes décrites indépendamment l'une de l'autre, à savoir le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schüller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe, ne tient pas compte des formes de transition et du mode évolutif d'une forme localisée vers une forme disséminée et inversement.
- Sur la base d'une observation personnelle de la maladie de Letterer-Siwe, nous avons rassemblé, à partir d'une revue générale de la littérature, les critères cliniques, radiologiques et histologiques qui nous guident vers un diagnostic de certitude.
- L'étude microscopique permet de constater une prolifération importante du contingent cellulaire réticulo-endothélial, caractéristique de la maladie de Letterer-Siwe. Néanmoins, c'est la découverte des corpuscules de Basset et Turiaf (16), en microscopie électronique, dans

les cellules de l'infiltrat qui nous certifie l'appartenance de la lésion à l'une des trois formes de l'Histiocytose X, sans pour autant préciser de laquelle il s'agit.

- De nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été formulées, mais aucune n'a pu être retenue définitivement.
- Le pronostic doit être avancé avec prudence car, même en présence de facteurs de gravité reconnus comme tels par de nombreuses autorités en la matière, des rémissions spontanées ont pu être observées dans des cas apparemment désespérés.

Certes, l'association thérapeutique d'antibiotiques, de corticostéroïdes et d'antimitotiques nous incite à être plus optimistes quant à une évolution favorable de la maladie. Cependant, ce traitement représente une arme à double tranchant qui, selon les cas, peut tout aussi bien améliorer l'état du malade qu'amener de graves complications.

D'innombrables problèmes restent encore à résoudre avant de réussir à cerner complètement chaque donnée et chaque inconnue de la maladie de Letterer-Siwe et de l'Histiocytose X. En conséquence, ce n'est qu'à force d'observation et de persévérance que l'on s'approchera progressivement de la réalité qui se cache derrière le "X" de l'Histiocytose X.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) ABBASSY, A.S. / GAMAL-EL DINE, M. / AMEN, R. : Hand-Schüller-Christian disease ; a case with unusual features.
J. Pediatrics 53 : 233-240, 1958
- (2) ABT, A.F. / DENENHOLZ, E.J. : Letterer-Siwe disease : Splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of non-lipoid storing macrophages ; discussion of the so-called reticulo-endothelioses.
Am. J. Dis. Child. 51 : 499-522, 1936
- (3) AFTIMOS, S. / NASSAR, V. / NAJJAR, S. : Primary pulmonary histiocytosis in an infant.
Am. J. Dis. Child. 128 : 851-852, 1974
- (4) AHNQUIST, G. / HOLYOKE, J.B. : Congenital Letterer-Siwe disease (reticuloendotheliosis) in a term stillborn infant.
J. Pediatrics 57 : 894-904, 1960
- (5) ARAICHE, M.J. / PAMMENTER, E. : A case of Hand-Schüller-Christian disease with oral manifestations and remarkable recovery.
J. Canad. Dental Association 29 : 163-170, 1963
- (6) ARCOMANO, J.P. / BARNETT, J.C. / WUNDERLICH, H.O. : Histiocytosis X.
Am. J. Roentgenol. 85 : 663-679, 1961
- (7) ARNAUDOW, M. : Zur Differentialdiagnose des Eosinophilen Granuloma der Kiefer.
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift (München) 18 : 1310-1314, 1963
- (8) AVERY, M.E. / Mc AFEE, J.G. / GUILD, H.G. : The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease) : A study of forty cases.
Am. J. Med. 22 : 636-652, 1957
- (9) AZOURY, F.J. / REED, R.J. : Histiocytosis X ; report of an unusual case.
New Engl. J. Med. 274 : 928-930, 1966

- (10) BABER, M.D. : Two cases of reticuloendotheliosis, Letterer-Siwe syndrome.
Arch. Dis. Childh. 35 : 613-619, 1960
- (11) BABIN, P./CREUSOT, G./FIZAZI, T. : Histiocytose X essentiellement ostéo-ganglionnaire.
J. Med. Poitiers : 4 : 139-142, 1973
- (12) BARBEY, S./DESPRES, S./NEZELOF, Ch. : Histiocytose X. Etude histo-chimique des lipides intracytoplasmiques. A propos de 3 observations.
Path. Biol. (Paris) 23 : 639-646, 1975
- (13) BARET, M./TALEC, P./DAOULAS, R./ARNOLD, J. : Granulome éosinophile. A propos d'une localisation maxillaire diffuse et isolée.
Rev. de Stomatologie (Paris) 75 : 813-820, 1974
- (14) BARSOTTI, P./CALVIERI, S./CHIMENTI, S. et coll. : Aspetti ultra-strutturali della Istiocitosi X.
Chron. Dermatol. (Roma) 6 : 167-171, 1975
- (15) BASS, M.H./SAPIN, S.O./HODES, H.L. : Use of corticosterofide and corticotropin (ACTH) in treatment of reticuloendotheliosis in children.
A.M.A. Am. J. Dis. Child. 85 : 393-403, 1953
- (16) BASSET, F./TURIAT, J. : Identification par le microscope électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire.
CR. Ac. Sci. 261 : 3 701 et suiv., 1965
- (17) BASSET, F./NEZELOF, Ch. : Présence en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose X ; état actuel de la question.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 413-426, 1966
- (18) BASSET, F./NEZELOF, Ch. : L'histiocytose X. Microscopie électronique. Culture "in vitro" et histoenzymologie. Discussion à propos de 21 cas.
Rev. franç. Etudes clin. et biol. 14 : 31-45, 1969
- (19) BASSET, F./ESCAIG, J./LECROM, M. : Complexe membranaire intracytoplasmique dans l'histiocytose X.
Cancer (Philad.) 29 : 1380-1386, 1972

- (20) BASSET, F./ SOLER, P./ WYLLIE, L. : Langerhans cells in a bronchiolar alveolar tumour of lungs.
Virchows Arch. ABT. A. Path. anat. 362 : 315-330, 1974
- (21) BATSON, R./ SHAPIRO, J./ CHRISTIE, A./ RILEY Jr, H.D. : Acute nonlipid disseminated reticuloendotheliosis.
Am. J. Dis. Child. 90 : 323-343, 1955
- (22) BEATTY Jr, E.C. : Eosinophilic granuloma of parotid gland and thymus.
Am. J. Dis. Child. 105 : 507-510, 1963
- (23) BEIER, F.R./ THATCHER, L.G./ LAHEY, M.E. : Treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate.
J. Pediatr. 63 : 1087-1092, 1963
- (24) BERARD, C.W./ COOPER, R.A./ FREIREICH, E.J./ RABSON, A.S. : Disseminated histiocytosis associated with atypical lymphoid cells (lymphohistiocytosis).
Cancer. 19 : 1429-1437, 1966
- (25) BERNARD, R./ ROUSSEL, A./ OLMER, M.J. : Pronostic actuel des réticuloses aiguës et subaiguës.
Soc. franç. de pédiatrie 16 : 72-80, 1961
- (26) BERNARD, R./ COIGNET, J./ MARIANI, R./ PINSARD, N./ OLMER, M.J. : Essais de traitement des manifestations osseuses de l'histiocytose X par la 6Mercaptopurine.
Pédiatrie 20 : 933-938, 1965
- (27) BEYLOT, C./ BIOULAC, P./ LEGER, H. : Maladie de Letterer-Siwe ; forme cutanée profuse. Etude ultra-structurale.
Bordeaux Med. 7 : 1771-1778, 1974
- (28) BIERMAN, H.R./ LANMAN J.T./ DOD, K.S./ KELLY, K.H./ MILLER, E.R./ SHIMKIN, M.B. : The ameliorative effect of antibiotics on nonlipoid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) in identical twins.
J. Pediatr. 40 : 269-284, 1952

- (29) BIERMAN, H.R. : Apparent cure of Letterer-Siwe disease. Seventeen years survival of identical twins with nonlipoid reticuloendotheliosis. J.A.M.A. 196 : 368-370, 1966
- (30) BIRBECK, M.S. / BREATNACH, A.S. / EVERALL, J.D. : E.M. Study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans) in vitiligo. J. Invest. Dermat. 37 : 51 et suiv., 1961
- (31) BLEVINS, C. / DAHLIN, D.C. / LOVESTEDT, S.A. / KENNEDY, R.L.J. : Oral and dental manifestations of histiocytosis X. Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 12 : 473-483, 1959
- (32) BOUCHET, M. / GRIGNON, J.-L. : Réticulose maligne à localisations multiples. Rev. franç. Stom. 59 : 237-241, 1958
- (33) BRAYSHAW, H.A. / ORBAN, B.J. : Oral manifestations of reticuloendotheliosis. Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 6 : 869-881, 1953
- (34) BREATNACH, A.S. : The cell of Langerhans. Intern. Rev. Cytol. 18 : 1 et suiv., 1965
- (35) BREATNACH A.S. / WILLIE, L.M.A. : The problem of the Langerhans cells. Advances in biology of skin 8 : 97 et suiv., 1967
- (36) BRICKMAN, H.F. / NOGRADY, M.B. / WIGLESWORTH, F.W. : Scrofula and tracheal obstruction. An unusual case of histiocytosis X. Amer. rev. resp. dis. 108 : 1208-1211, 1973
- (37) BURLEY, M.A. : Lipoïdoses. A case of Hand-Schüller-Christian disease. British Dent. J. 102 : 357-359, 1957
- (38) CADENAT, H. / GEAZIDE, A. : Xanthomatose osseuse à localisation maxillaire et iliaque. Rev. de Stomatologie (Paris) 54 : 444-446, 1953
- (39) CALAS, E. / BONNEAU, H. / CESARINI, J. - P. : Quelques réflexions à propos de l'ultrastructure du mélanocyte et des tumeurs noires de la peau. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 75 : 688-693, 1966

- (40) CAPUTO, R. / GIANOTTI, F. : Le cellule di Langerhans nelle istiocitosi X dopo trattamento con vincoblastina.
Ann. Ital. Derm. Clin. Sper. 27 : 331 et suiv., 1973
- (41) CARDOZO, L.J. / BAILEY, I.C. / BILLINGHURST, J.R. / POLTERA, A.A. : Non osseous eosinophilic granuloma presenting as acute transverse myelitis.
Brit. J. Surg. 61 : 747-749, 1974
- (42) CARRARO, J.J. / DE SEREDAY, M. / DE SZNAJDER, N. : Oral manifestations of Histiocytosis X.
J. Periodontology 38 : 521-525, 1967
- (43) CASTLEMAN, B. / Mc NEELY, B.U. Editors : Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 13-1966.
New Eng. J. Med. 274 : 620-628, 1966
- (44) CERNEA, P. : 18 observations de tumeurs réticulaires malignes.
Rev. de Stomat. (Paris) 58 : 595-602, 1957
- (45) CERNEA, P. / SZPIRGLAS, H. / KUFFER, R. / BROCHERIOU, Cl. : Maladie de Letterer-Siwe à symptomatologie buccale initiale.
Rev. de Stomat. (Paris) 71 : 533-539, 1970
- (46) CHAPUT, A. / HELD, A.J. / PALFER-SOLLIER, M. : Stomatologie.
Ed. Méd. Flammarion 876-879, 1967
- (47) CHEYNE, C. : Histiocytosis X.
Journal of Bone and Joint Surgery (London) 53 : 366-382, 1971
- (48) CHILDS Jr, D.S. / KENNEDY, R.L. : Reticuloendotheliosis of children, treatment with Roentgen rays.
Radiology 57 : 653-660, 1951
- (49) CHRETIEN, J. / ROUSSEL, G. / BIGNON, J. / BROUET, G. : Réticulose pulmonaire de l'adulte avec présence de particules d'aspect viral dans les lésions.
Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris 117 : 401-411, 1966

- (50) CHRISTIE, A./BATSON, R./SHAPIRO, J./RILEY Jr, H.D./LAUGHMILLER, R./STAHLMAN, M. : Acute disseminated (non-lipid) reticuloendotheliosis. *Acta Paediat.* 43 (Suppl. 100) : 65-76, 1954
- (51) CITTADINI, G./CARLASCHI, G./MAGNAGUAGNO, G. : Semeiotica radiologica della Istiocitosi X scheletrica. *Radiol. Med. (Torino)* 60 : 545-558, 1974
- (52) CLARK Jr, W.H. : Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11-1965. *New Eng. J. Med.* 272 : 477-482, 1965
- (53) COCHRAN, W./CONNOLLY, J.H./THOMPSON, I.D. : Bone involvement after vaccination against smallpox. *Brit. Med. J.* 2 : 285-287, 1963
- (54) CRISLER, E.C./DURANT, J.R./PARKER, T.M. : Pulmonary Histiocytosis X. *Am. J. Roentgenol.* 85 : 271-276, 1961
- (55) DADEY, J.L./HURXTHAL, L.M. : Clinical manifestations of Histiocytosis X in the adult. *J. Chron. Dis.* 6 : 475-482, 1957
- (56) DARGEON, H.W. : Considerations in the treatment of reticuloendotheliosis. *Am. J. Roentgenology* 93 : 521-536, 1965
- (57) DAROCZY, J. : Comma shaped bodies in histiocytes. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* 22 : 77-82, 1974
- (58) DECHAUME, M./CHAPUT, A./HELD, A.-J. : Trois observations de granulomatose histio-cyto-éosinophile des maxillaires. *Rev. de Stomatol.* 50 : 70-89, 1949
- (59) DEGOS, R./CIVATTE, J./BELAICH, S. : Dermatologie. Collection médico-chirurgicale. Flammarion Méd. - Sciences Vol. II, 911-913, 1975

- (60) DEGOS, R. / BONVALET, D. / BERNADOU, M. : Maladie de Letterer-Siwe. Aspects cliniques et histologiques typiques ; disparition spontanée des lésions en 15 jours.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 78 : 286-287, 1971
- (61) DENYS, P. / HALLET, J. : Hand-Schüller-Christian ou Letterer-Siwe. Arch. franç. de Péd. 17 : 1043-1050, 1960
- (62) DEROME, G. : Maladie de Letterer-Siwe et granulome éosinophile. Etude de 5 cas.
Acta Clinica Belg. 13 : 223-235, 1958
- (63) DOEDE, K.G. / RAPPAPORT, H. : Long-term survival of patients with acute differentiated Histiocytosis (Letterer-Siwe disease).
Cancer. 20 : 1782-1795, 1967
- (64) DOMS, P. : Le granulome éosinophile des maxillaires.
Acta Stomatol. Belg. 60 : 55-105, 1963
- (65) EISEMANN, G. / RUBIN, S. : "Floating Teeth" in a familial disease associated with dysproteinemia that is not Hand-Schüller-Christian disease.
Am. J. Roentgenology 93 : 350-353, 1965
- (66) ENGELBRETH-HOLM, J. / TEIJUM, G. / CHRISTENSEN, E. : Eosinophilic granuloma of bone. Schüller-Christian's disease.
Acta med. scandin. 118 : 292 et suiv., 1944
- (67) ENRIQUEZ, P. / DAHLIN, D.C. / HAYLES, A.B. / HENDERSON, E.D. : Histiocytosis X, a clinical study.
Mayo Clin. Proc. 42 : 88-89, 1967
- (68) FALK, A.G. / BROWN, A.F. : Acute disseminated Histiocytosis X with destructive skeletal lesions in ribs and mandible.
Arch. Path. 81 : 90-93, 1966
- (69) FARBER, S.J. : The nature of "Solitary or eosinophilic granuloma of bone".
Am. J. Path. 17 : 625-629, 1941

- (70) FARQUHAR, J.W. / CLAIREAUX, A.E. : Familial haemophagocytic reticulosis.
Arch. Dis. Child. 27 : 519-525, 1952
- (71) FASULO, C.P. / VAN GAASBEEK, J.B. : Hand-Schüller-Christian disease, medical and oral surgical problems involved.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 22 : 555-563, 1966
- (72) FEINBERG, S.B. / LANGER, L.O. : Roentgen findings of increased intracranial pressure and communicating hydrocephalus as insidious manifestations of chronic Histiocytosis X.
Am. J. Roentgenol. 95 : 41-47, 1965
- (73) FELDMULLER, M. / OTT, W. / OTTO, H. : Zur Differentialdiagnose des eosinophilen Granuloms. Der Wert der gezielten Knochenbiopsie bei scheinbar eindeutig malignem Knochenprozess. Differentialdiagnose : eosinophiles Granulom-Ewing Sarkom.
Fortschr. Med. 91 : 663-665, 1973
- (74) FEVRE, M. : Les aspects radiologiques du granulome éosinophile des os et des lésions osseuses de l'Histiocytose X.
Arch. franç. Pédiat. 21 : 746-747, 1964
- (75) FISHER, R.H. : Multiple lesions of bone in Letterer-Siwe disease. Report of a case with culture of paracolon Arizona bacilli from bone lesions and blood, followed by response to therapy.
J. Bone and Joint Surgery 35 : 445-464, 1953
- (76) FORSSMANN, H. / RUDBERG, B. : Study of consanguinity in twenty-one cases of Hand-Schüller-Christian disease (Systemic reticuloendothelial granuloma).
Acta. Med. scand. 168 : 427-429, 1960
- (77) FREUD, P. : Treatment of reticuloendotheliosis. Use of corticosteroids and antifolic acid compounds.
J. A. M. A. 175 : 82-85, 1961
- (78) FRIEZ, P. / BOURDON, R. / NEZELOF, Chr. / CHROME, J. / LAROCHE, J.-J. / DESPREZ-CURELY, J.-P. / CAYRON, R. : A propos d'un cas de granulome éosinophile des maxillaires.
Rev. de Stomat. (Paris) 64 : 49-56, 1964

- (79) FROMMER, E.A. : Letterer-Siwe disease treated with prednisone.
Proc. Roy. Soc. Med. 50 : 332 et suiv., 1957
- (80) FUGAZZOLA, P. : Considerazioni su alcuni casi di granuloma eosinofilo.
Minerva Med. 64 : 4115-4127, 1973
- (81) GEORGIEWA, S. / GEORGIEV, G. / HADJIOLOV, A.L. / ZANRUSCHANOV, I. :
Histochemie der Lipide in den Reticulohistiocyten bei einen Fall
von Letterer-Siwe'scher Krankheit.
Arch. Klin. exper. Dermat. 221 : 348-357, 1965
- (82)* GEPTS, W. / VERTRUYEN, H. : Observations cliniques : un cas de granu-
lome éosinophile du squelette avec évolution terminale sous forme
de maladie de Letterer-Siwe.
Acta Clin. Belg. 5 : 372-391, 1950
- (83) GIRARD, J.P. / BOUZAKOURA : Eosinophilic granuloma of the lung with
sawdust and horse protein hypersensitivity.
Clin. Allergy (Dépt. Med. Univ. Med. Genève) 4 : 71-78, 1974
- (84) GLANZMANN, E. : Infektiöse Reticuloendotheliose (Abt-Letterer-Si-
we'sche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian.
Ann. paediat. 155 : 1-8, 1940
- (85) GOLDZIEHER, M.A. / HORNICK, O.S. : Reticulosis.
Arch. Path. 12 : 773 et suiv., 1931
- (86) GOURNOUEC / LAMBERT / BUHOT / VIGNEUL / CASTEL : A propos de deux
observations de réticulose histiocytaire maligne (maladie de
Letterer-Siwe ?).
Revue de Stomat. 54 : 40-58, 1953
- (87) DE GRACIANSKY, P. : Réticuloses de l'enfant.
Rev. Praticien. 13 : 2803-2812, 1963
- (88) GREEN, W.T. / FARBER, S. : Eosinophilic or solitary granuloma of
bone.
J. Bone and Joint Surg. 24 : 499-526, 1942

- (89) GUARINO, M. / COZZUTTO, C. : Morphogenesis of some dense laminated bodies in Histiocytosis X.
Experientia (Basel) 31 : 974-975, 1975
- (90) GUBERT, J.P. / VIGNES, B. / OLIVIER, C. : La maladie de Letterer-Siwe néonatale.
Sem. Hôp. Paris 50 sup. : 719-722, 1974
- (91) GUERIN, Cl. / FRIEZ, L. : L'Histiocytose X a-t-elle une étiologie ?
Rev. de Stomat. (Paris) 69 : 240-249, 1968
- (92) HAMIL, B.M. : Reticuloendotheliosis.
Henry Ford Hosp. Bull. 4 : 173 et suiv., 1956
- (93) HANSEN, P.B. : The relationship of Hand-Schüller-Christian disease, Letterer-Siwe disease and eosinophilic granuloma of bone.
Acta radiol. 32 : 89 et suiv., 1949
- (94) HERTZ, C.G. / HAMBRICK Jr, G.W. : Congenital Letterer-Siwe disease. A case treated with vincristine and corticosteroids.
Am. J. Dis. Child. 116 : 553-556, 1968
- (95) HODGSON, J.R. / KENNEDY, R.L. / CAMP, J.D. : Reticuloendotheliosis (Hand-Schüller-Christian disease).
Radiology 57 : 642-651, 1951
- (96) HODGSON, J.R. / KENNEDY, R.L. / CAMP, J.D. : Reticulo-Endotheliosis.
Radio- und Kieferheilkunde 6 : 129-139, 1959
- (97) HOLMLUND, D. : A case of non-lipoid granulomatosis (Letterer-Siwe disease) observed for 15 years.
Acta Paediatrica. 51 : 324-330, 1962
- (98) HORAK, W. / KUEHBOECK, J. / THUMB, N. : Serumspiegel der Immunglobuline unter intensiver zytostatischer Therapie.
Wien. Z. Inn. Med. 54 : 267-272, 1973
- (99) HOSXE, G. / RAGOT, J.P. / VESSE, M. : Histiocytose des maxillaires.
Rev. de Stomatol. (Paris) 76 : 70-72, 1976

- (100) JAFFE, H.L. / LICHTENSTEIN, L. : Eosinophilic granuloma of bone; condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to skeleton, and representing mildest clinical expression of peculiar inflammatory histiocytosis also under lying Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease.
Arch. Path. 37 : 99-118, 1944
- (101) JONES, B. / KUNG, F. / CHEVALIER, L. : Chemotherapy of reticuloendotheliosis : comparison of methotrexate plus prednisone versus vincristine plus prednisone.
Cancer (Philad.) 34 : 1011-1017, 1974
- (102) JUBERG, R.C. / WARNER-KLOEPPER, H. / OBERMAN, H.A. : Genetic determination of acute disseminated histiocytosis X (Letterer-Siwe syndrome).
Pediatrics 45 : 753-765, 1970
- (103) KEMPE, C.H. / FULGINITI, V.A. / St. VINCENT, L. : Failure to demonstrate antiviral activity of reticulose.
Am. J. Dis. Child. 103 : 655-657, 1962
- (104) KOMP, D.M. / BRITTON, H.A. / VIETTI, T.J. / HUMPHREY, G.B. : Response of childhood histiocytosis X to procarbazine (NSC 77213).
Cancer Chemother. resp. 58 : 719-722, 1974
- (105) KONTRAS, S.B. / NEWTON Jr, W.A. : A new entity : eosinophilic granuloma of lymph.
Am. J. Dis. Child. 102 : 495-496, 1962
- (106) KUFFER, R. : Histiocytose X.
Journée scientifique d'enseignement post-universitaire de chirurgie maxillo-faciale et de stomatologie, le 19 juin 1976 à Genève
- (107) LAHAV, M. / ALBERT, D.M. : Unusual ocular involvement in acute disseminated histiocytosis X.
Arch. Ophthal. 91 : 455-458, 1974
- (108) LAHEY, M.E. : Prognosis in reticuloendotheliosis in children.
J. of Pediatrics 60 : 664-670, 1962

- (109) LAHEY, M.E. : Histiocytosis X - Comparison of three treatments regimens.
J. of Pediatrics 87 : 179-183, 1975
- (110) Proliferating and phagocytic histiocytes.
Lancet, 2 : 937-938, 1974
- (111) Aetiology of reticuloses.
Lancet, 2 : 329, 1966
- (112) LANDAIS, H. : A propos du traitement de granulome éosinophile à localisation faciale.
Rev. de Stomatol. 622-624, 1962
- (113) LANDAIS, H. : Que penser du traitement actuel du granulome histio-éosinophile des maxillaires ?
Rev. de Stomatol. 392-395, 1966
- (114) LAUDENBACH, P./SZPIRGLAS, H./BROCHERIOU, C./OTTAVI, P. : Histiocytose X papuleuse diffuse des muqueuses buccales au cours de l'évolution prolongée de granulomes éosinophiles multiples des maxillaires.
Rev. de Stomatol. (Paris) 76 : 241-250, 1975
- (115) LAUGIER, P./HUNZIKER, N./LAUT, J. : Réticulo-histiocytose d'évolution bénigne (type Hashimoto Pritzker). Etude en microscopie électronique.
Ann. Derm. Syph. (Paris), 102 : 21-31, 1975
- (116) LEBOURG, L./DUBA, H./SOLAS, J./THIBAUT, A. : Histiocytose X des maxillaires.
Rev. de Stomatol. (Paris), 66 : 325-332, 1965
- (117) LEBOURG, L./ORCEL, L. : Histiocytose X des maxillaires.
Acta Odont. Venezolana (Caracas) 2, 3 : 331, 1968
- (118) LEHR, H.J./WIEGELMANN, W./HERRMANN, J. : Histiocytose X und Hypophysenfunktion.
Mschr. Kinderheilk. 122 : 624-626, 1974
- (119) LEIKIN, S./PURUGANAN, G./FRANKEL, A. : Immunologic parameters in histiocytosis X.
Cancer (Philad.) 32 : 796-802, 1973

- (120) LETTERER, E. : Aleukämische Retikulose; ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Reticuloendothelialapparates.
Frankfurt. Ztschr. Path. 30 : 377-394, 1924
- (121) LEVER : Histopathologie de la peau.
Masson et Cie 15-16 et 372-377, éd. 1969
- (122) L'HIRONDEL, J. / GOGUEL, S. : Les signes initiaux des réticuloses infantiles et spécialement leurs débuts otomastoïdiens et buccodentaires.
Acta Stomatol. 131, 1960
- (123) LICHTENSTEIN, L. : Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologie entity.
A.M.A. Arch. Path. 56 : 84-102, 1953
- (124) LICHTENSTEIN, L. : Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance.
J. Bone and Joint Surg. 46 A : 76-90, 1964
- (125) LIEBERMAN, P.H. / JONES, C.R. / HAGHBIN, M. / MURPHY, M.L. : Further thoughts on the eosinophilic granuloma problem.
Gann Monogr. Cancer Res. vol. 15 : 305-312, 1973
- (126) LOVESTEDT, S.A. : Oral manifestations of histiocytosis X.
Dental Radiogr. and Photogr. 50 : 21-28 et 35-39, 1977
- (127) LUCAYA, J. : Histiocytosis X.
Am. J. Dis. Child. 121 : 289-295, 1971
- (128) MAC KELVIE, A.A. / PARK, W. : Letterer-Siwe disease.
Arch. of Disease in Childh. 25 : 93-98, 1950
- (129) MALLET, R. / RIBIERRE, B. / LABRUNE, B. / REYROLE, L. / NEZELOF, Ch. / BASSET, F. : Deux observations d'histiocytose X du jeune enfant. Présence dans les lésions osseuses de filaments intracytoplasmiques d'apparence virale.
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 385-391, 1966

- (130) MARKERT, J. : Zur Ultrastruktur des eosinophilen Granulom des Knochens.
Frankfurt. Ztschr. Path. 76 : 157-163, 1967
- (131) MATHIS, H. : Uber das eosinophile Granuloma der Kiefer und seiner Weichteilbedeckung.
Deut. Zahn, Mund und Kieferheilkunie (Leipzig) 33 : 434-444, 1960
- (132) MAZZA, C. / CACCIARI, G. : Il granuloma eosinofilo dell'orbita.
Minerva Oftalmol. 15 : 198-200, 1973
- (133) MERANUS, H. / CARLIN, R. / SURPRENANT, P. / SELDIN, R. : Histiocytosis X. Problems in diagnosis.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 26 : 759-768, 1968
- (134) MESTREZ, F. : Granulome éosinophile de l'os frontal.
Acta Oto-Rhino-Laryng. Belg. 28 : 202-207, 1974
- (135) MOE, P.-J. / HANSEN A.E. : Reticuloendothelial granuloma. Clinical and pathologic observations with lipid analyses of tissues.
Am. J. Dis. Child. 99 : 175-184, 1960
- (136) MUGNIER, A. / GINESTE, P. / MARCHAND, J. : A propos de trois cas d'histiocytose X de l'enfant.
Rev. de Stomatol. (Paris) 75 : 581-590, 1974
- (137) MURR, G. / SISUL, N. / HOMADOVSKI, J. : Veranderungen im Ohrengebiet bei Histiocytose X.
H.N. O. (Berlin) 22 : 41-43, 1974
- (138) NEZELOF, Ch. / GUIBERT, Cl. : L'histiocytose X. Nosologie et pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.
Arch. franç. de Pédiatr. 20 : 1063-1103, 1963
- (139) NEZELOF, Ch. : L'histiocytose X.
Rev. franç. d'Etudes cliniques et biologiques 11 : 22-39, 1966
- (140) NEZELOF, Ch. / BASSET, F. / ROUSSEAU, M.F. : Histiocytose X et cellules de Langerhans.
Biomédecine 18 : 365-371, 1973

- (141) NEZELOF, Ch. / DESPRES, S. / BARBEY, S. / ROUSSEAU, M.F. : Histiocytose X. Eléments histochimiques et autoradiographiques en faveur d'une synthèse lipidique en culture in vitro.
Biomédecine 20 : 414-424, 1974
- (142) NEZELOF, Ch. / AGAP, G. / BONNET, B. / KRIVINE, F. : A propos de quelques observations d'histiocytose X chez l'enfant.
Rev. de Stomatol. (Paris) 75 : 567-580, 1974
- (143) OBERMAN, H.A. : Idiopathic histiocytosis. A clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease.
Pediatrics 28 : 307-327, 1961
- (144) PAILLAS, J.E. / LAVIEILLE, J. / GOMEZ, A. : Granulomes éosinophiles du crâne ; forme typique et formes atypiques. A propos de 10 observations.
Sem. Hôp. Paris 49 : 2609-2615, 1973
- (145) PALASTHY, G. / ERTNER, I. : Histiocytosis X Möglichkeiten des Übergangs zwischen den einzelnen Gruppen.
Kinderarztl. Prax. 42 : 165-170, 1974
- (146) PARENTI, G.C. / FLORI, A.G. : Reticuloendoteliosi iperplasica infettiva ad evoluzione granuloma-xantomatosa (Tipo Hand-Schüller-Christian).
Riv. clin. pediat. 35 : 193-263, 1937
- (147) PEPERSACK, W. / PUTZ, M. : A propos d'un cas de polyalvéolyse juvénile due à l'histiocytose X.
Acta Stomatologica Belgica 68 : 437-465, 1971
- (148) POLLACK, J. / KING, D.R. : Letterer-Siwe disease. Report of a case.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 22 : 725-728, 1966
- (149) PRUNERIAS, M. / SAGLIER, I. / GRUPPER, Ch. : Le syndrome de Sézary.
Path. Biol. (Paris) 23 : 553-565, 1975
- (150) RAGAB, R.R. / RAKE, D. : Eosinophilic granuloma with bilateral involvement of both jaws.
Int. J. Oral Surg. 4 : 73-79, 1975

- (151) RAGOT, C. : A propos de la découverte d'une histiocytose X à son stade initial.
Rev. de Stomat. Paris 75 : 345-348, 1974
- (152) RAITI, S. / TRIAS, E. / LEVITSKY, L. / GROSSMAN, M.S. : Oxandrolone and human growth hormone. Comparison of growth-stimulating effects in short children.
Am. J. Dis. Child. 126 : 597-600, 1973
- (153) RENZETTI, A.D. / EASTMAN, G. / AUCHINGLOSS, J.H. : Chronic disseminated histiocytosis X (Schüller-Christian disease) with pulmonary involvement and impairment of alveolar-capillary diffusion.
Am. J. Med. 22 : 834-840, 1957
- (154) RIETHE, P. : Zur Differentialdiagnose des eosinophilen Granuloms der Kiefer und der Parodontitis marginalis chronica progressiva.
D.D.Z. 16 : 967 et suiv., 1958
- (155) RITTER, R.A. : Histiocytosis X. A case report with electron microscopic observations.
Cancer 19 : 1155-1164, 1966
- (156) ROSS, I.F. / BROWN, G.N. / CONRAD, S.C. : Chronic disseminated histiocytosis X (Hand-Schüller-Christian type) with oral mucosal lesions.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 9 : 529-539, 1956
- (157) ROSSIER, A. / CALDERA, R. / VINH, L.T. / NEZELOF, Ch. / BASSET, F. : Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques. Effet de la vincalcéculbustine.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 393-397, 1966
- (158) ROSSIER, A. / CALDERA, R. / NESSMANN, C. : Données récentes sur les réticuloses de l'enfant et du nourrisson.
Rev. de Stomat. 71 : 511-516, 1970
- (159) SALCMAN, M. / QUEST, D.O. / MOUNT, L.A. : Histiocytosis X of the spinal cord. Case report.
J. Neurosurg. 41 : 383-386, 1974

- (160) SAVITZ, M.H. / CHOI, H.H. / FANI, K. : Disseminated idiopathic inflammatory histiocytosis presenting acutely as an epidural mass.
Mt - Sinai J. Med. 41 : 586-592, 1974
- (161) SCARFI, G. / SASSI, N. : Forma osteolitico distruttiva del granuloma eosinofilo a localizzazione vertebrale.
Minerva Ortop. 25 : 298-303, 1974
- (162) SCHAFER, E.L. : Non-lipid reticuloendotheliosis : Letterer-Siwe disease; a report of three cases.
* Am. J. Path. 25 : 49 et suiv., 1949
- (163) SCHUHMACHER, H.R. / O'CONNELL, J.P. : The intravenous use of uracil mustard (U-8344).
Cancer 16 : 345-349, 1963
- (164) SCHWEISGUTH, O. / NEZELOF, Ch. / BASSET, F. / TURIAF, J. : Deux cas d'histiocytose X du jeune enfant avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 399-400, 1966
- (165) SEDANO, H.O. / CERNEA, P. / HOSXE, G. / GORLIN, R.J. : Histiocytosis X. Clinical, radiologic and histologic findings with special attention to oral manifestations.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 27 : 760-771, 1969
- (166) SERRA, U. : Su di un caso di reticuloendoteliosi acuta maligna tipo Abt-Letterer-Siwe.
Acta paediat. lat. (Reggio Emilia) 26 : 528-544, 1973
- (167) SHAFER, W.G. / HINE, M.K. / LEVY, B.M. : Non lipid reticuloendotheliosis (Histiocytosis X disease).
A Textbook of Oral Pathology, éd. W.B. Saunders company 584-587, 1974
- (168) SHKLAR, G. / TAYLOR, R. / SCHWARTZ, S. : Oral lesions of eosinophilic granuloma; histologic and clinical considerations.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 19 : 613-622, 1965
- (169) SIEGEL, J.S. / COLTMAN, C.A. : Histiocytosis X, response to vinblastine sulfate.
J.A.M.A. 197 : 403-406, 1966

- (170) SIWE, S.A. : Die Retikuloendotheliose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.
Zeitschr. f. Kinderh. 55 : 212-247, 1933
- (171) SIWE, S.A. : The reticulo-endotheliosis in children.
Advances in Pediatrics 4 : 117 et suiv., 1949
- (172) SLEEPER, E.L. : Eosinophilic granuloma of bone. Its relationship to Hand-Schüller-Christian and Letterer-Siwe's diseases, with emphasis upon oral symptoms and findings.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 4 : 896-918, 1951
- (173) SMITH, D.G. / NESBIT Jr, M.E. / D'ANGIO, G.J. / LEVITT, S.H. : Histiocytosis X. Role of radiation therapy in management with special reference to dose levels employed.
Radiology 106 : 419-422, 1973
- (174) SOSKOLNE, W.A. / LUSTMANN, J. / AZAZ, B. : Histiocytosis X, report of six cases initially in the jaws.
J. Oral Surg. 35 : 30-33, 1977
- (175) STAHL, S.S. / ROBERTSON, H.C. : Oral lesions in Hand-Schüller-Christian disease.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 8 : 319-328, 1955
- (176) STARLING, K.A. / DONALDSON, M.H. / HAGGARD, M.E. / VIETTI, T.J. / SUTOW, W.W. : Therapy of histiocytosis X with vincristine, vinblastine and cyclophosphamide.
Am. J. Dis. Child. 123 : 105-110, 1972
- (177) STORRS, J. : Bilateral eosinophilic granuloma of the mandible.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 41 : 93-100, 1976
- (178) TANAKA, N. : Malignant reticulohistiocytosis. Border line lesion between reactive and neoplastic.
Gann Monogr. Cancer Res. Vol. 15 : 123-143, 1973
- (179) TARNOVEANU, G. / DOBRESCU, G. / CIGHIR, R. / FRANGULEA, V. : Contributions to the study of malignant mesenchymosis in infants. Abt-Letterer-Siwe disease associated with a renal malformation.
Rev. Roum. Embryol. 10 : 101-106, 1973

- (180) TEPLITZ, C. / GOSS, G. : Histiocytosis X ; a misnomer in systemic "Langerhans cells" proliferative disorders : ultrastructure of the distinctive infiltrative cell and the morphogenesis of its pathognomonic granules.
Lab. Invest. 32 : 437, 1975
- (181) TORNEZ, K. / BANG, G. : Traumatic eosinophilic granuloma of the gingiva.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 38 : 99-102, 1974
- (182) TOWNEND, B.R. : Premature loss of deciduous teeth.
British Dent. J. 103 : 6-11, 1957
- (183) TURIAF, J. / BASSET, F. : Communications : Deux nouveaux cas d'histiocytose X à localisations pulmonaires et osseuses avec présence dans les lésions granulomateuses de particules tubulaires intracytoplasmiques suggérant une structure virale.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 117 : 373-383, 1966
- (184) TURIAF, J. / JEANJEAN, Y. / BASSET, F. / HUGUES, F.C. : Fibrose pulmonaire diffuse de l'histiocytose X de l'adulte.
Poumon, Coeur 29 : 625-630, 1973
- (185) UTHMAN, A.A. : Hand-Schüller-Christian disease, report of a case.
J. Oral Med. 29 : 22-24, 1974
- (186) VOGEL, J.M. / VOGEL, P. : Idiopathic histiocytosis, a discussion of eosinophilic granuloma, the Hand-Schüller-Christian syndrome and the Letterer-Siwe syndrome.
Seminars in Hematology 9 : 349-369, 1972
- (187) WALLGREN, A. : Systemic reticuloendothelial granuloma ; non-lipoid reticulo-endotheliosis and Schüller-Christian disease.
Am. J. Dis. Child. 60 : 471-500, 1940
- (188) WINKELMANN, R.K. / BURGERT, E.O. : Therapy of histiocytosis X.
British J. of Dermat. 82 : 169-175, 1970
- (189) WOLFF, K. : The fine structure of the Langerhans cell granule.
J. of Cell. Biol. 35 : 468 et suiv., 1967

- (190) WOOD, N.K. / GOAZ, P.W. : Differential diagnosis of oral lesions
Ed. The C.V. Mosby Company, pp. 144, 289, 301, 348, 370-393, 406,
410-413, 434, 438-439, éd. 1975
- (191) ZELICKSON, A.S. : The Langerhans cell.
J. of Invest. Dermat. 44 : 201 et suiv., 1965

